



AH

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑬ Numéro de dépôt : **91402269.4**

⑭ Date de dépôt : **20.08.91**

⑮ Int. Cl.⁵ : **C07D 231/14, C07D 231/54,
C07D 401/04, C07D 403/06,
C07D 403/12, C07D 401/12,
C07D 409/12, A61K 31/415,
C07D 453/02, C07D 403/04,
C07D 417/04**

⑯ Priorité : **20.08.90 FR 9010486**

⑰ Date de publication de la demande :
25.03.92 Bulletin 92/13

⑲ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

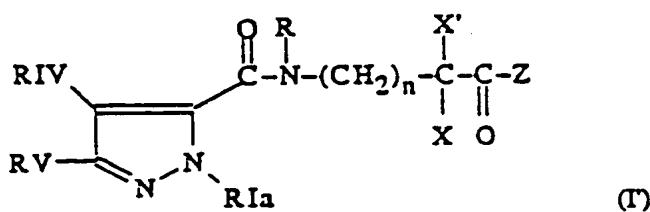
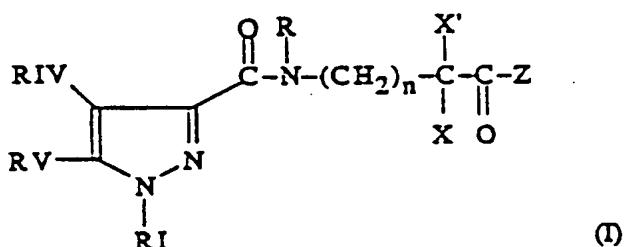
⑳ Demandeur : **SANOFI
40, Avenue George V
F-75008 Paris (FR)**

㉑ Inventeur : **Boilegrain, Robert
Chemin de Peret
F-34820 Assas (FR)**
Inventeur : **Gully, Danielle
82 Route des Roquettes
F-31600 Saubens (FR)**
Inventeur : **Jeanjean, Francis
F-34270 Valflaunes (FR)**
Inventeur : **Molimard, Jean-Charles
782 rue des Combelles
F-34980 Saint-Gely-du-Fesc (FR)**

㉒ Mandataire : **Gillard, Marie-Louise et al
Cabinet Beau de Loménie 55, Rue
d'Amsterdam
F-75008 Paris (FR)**

㉓ Dérivés d'amido-3 pyrazole, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

㉔ L'invention a pour objet des amido-3 pyrazoles de formule (I) ou (I') :



Elle concerne également un procédé pour leur obtention et les compositions pharmaceutiques contenant lesdits composés à titre de principe actif.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés du pyrazole possédant un groupement amide substitué par un aminoacide ou un de ses dérivés en position 3 et diversement substitués dans les positions 1, 2, 4, ou 5 du noyau pyrazole, un procédé pour leur préparation et des compositions pharmaceutiques contenant lesdits dérivés du pyrazole comme ingrédient actif.

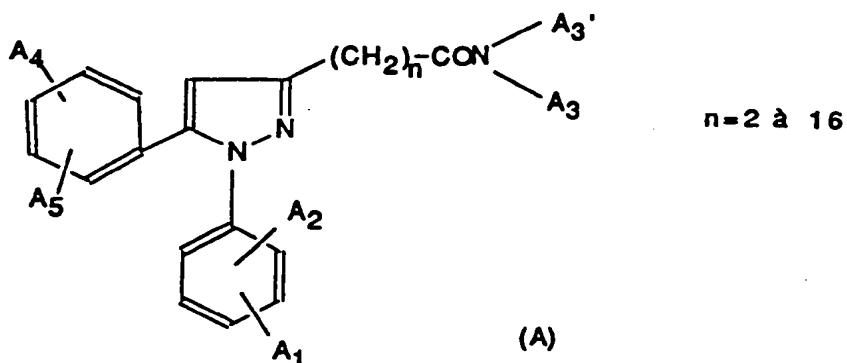
5 Les composés selon l'invention possèdent une activité sur le système nerveux central, sur le système cardiovasculaire ou sur le système gastrointestinal.

De nombreux dérivés du pyrazole sont décrits dans la littérature.

10 Des diaryl-1,5 pyrazoles substitués en 3 par une chaîne alkyle contenant de 2 à 16 atomes de carbone et diversement substitués, notamment par un amide et répondant à la formule :

10

15



20

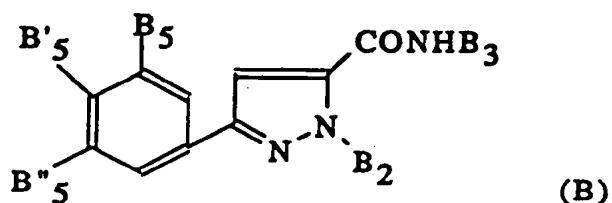
25

sont décrits dans le brevet européen 0 248 594 comme possédant une activité anti-inflammatoire et une activité sur le système cardiovasculaire.

Des dérivés du pyrazole de formule :

30

35



40

où B_2 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupement méthyle, B_3 représente par exemple un alkyle et B'_5 , B'_5 et B''_5 représentent indépendamment par exemple l'hydrogène, un halogène, un alcoxy en C_1-C_3 , sont décrits dans le brevet britannique 2 130 205 comme pouvant être utilisés afin de diminuer le taux sanguin d'acide urique chez les mammifères.

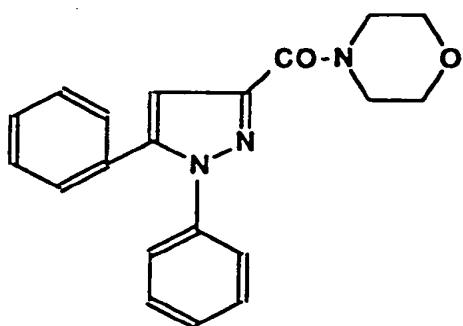
45

Il est par ailleurs décrit dans Journal of the Chemical Society, 1973, 2532-2534 que des sels de morpholin-2 phényl-5 phénylazofurane-5 se réarrangent en diphenyl-1,5 pyrazoles substitués en position 3 de formule :

50

55

5

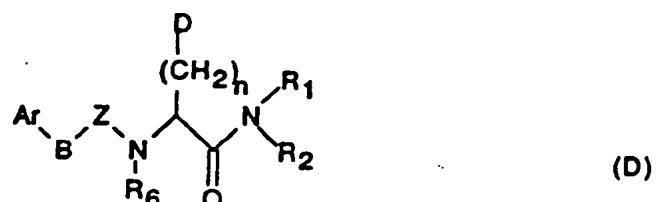


10

(C)

La demande de brevet WO 89/02431 décrit des nouveaux composés N-hétérocycliques, notamment pyrazole, de formule :

20



25

dans laquelle par exemple :

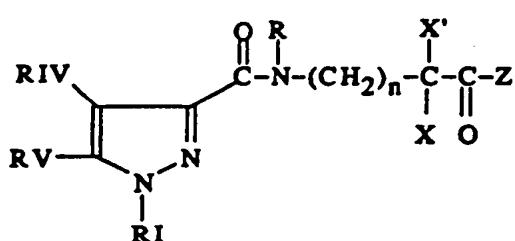
- Ar représente un pyrazole,
- B représente $(CH_2)_m$ avec $m = 0$ à 4,
- Z représente $-C = 0$, $n = 1$ à 3,
- D représente COR_3 ,
- R₁ et R₂ représentent un hydrogène, un alkyle en C₁-C₈ ou ensemble complètent une amine cyclique.

Ces dérivés amidopyrazole amide d'acide acylglutamique ou aspartique sont décrits comme possédant des propriétés inhibitrices de la cholécystokinine.

On a maintenant trouvé que des dérivés diversement substitués d'amido-3 pyrazole possèdent une activité sur le système nerveux central et en particulier sur les systèmes de régulation des neuropeptides en déplaçant, par exemple, la neurotensine tritiée ou iodée de son récepteur.

Ainsi, la présente invention a pour objet, selon un de ses aspects, un amido-3 pyrazole de formule (I) ou (I') :

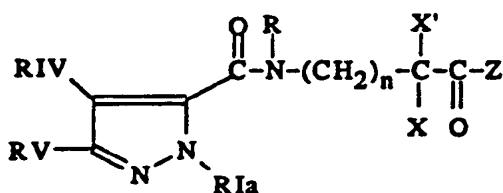
40



45

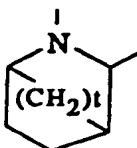
(I)

50



55

(I')

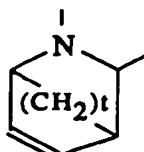


5

avec $t = 1$ ou 2

ou un cycle de formule :

10



15

avec $t = 1$ ou 2

ou un cycle indolinyle ; perhydroindole ; tétrahydro-4,5,6,7 thiéno [2,3,-c] pyridyl-6 ;

– soit X et X' représentent chacun indépendamment un alkyle en C₁-C₄ ; un cycloalkyle en C₃-C₈ ; un phényle ;

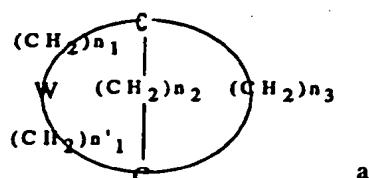
20

– ou X et X' sont liés et forment ensemble un groupe cycloalkyle de 2 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par un alkyle en C₁-C₃ ;– ou X, X' et l'atome de carbone auquel ils sont liés forment un groupe adamantyle ; un groupe adamantyle substitué par un ou deux groupes méthyle ou par un hydroxyle ; un alcoxy en C₁-C₃, un atome d'halogène ;

25

un groupe aza-1 adamantyle ; un groupe quinuclidinyle ; un groupe pipéridinyl-4, éventuellement N substitué par un groupe benzyle ; un groupe tétraméthyl-2,2, 6,6 pipéridinyle ; un groupe tétrahydronaphthyle ; un groupe tétrahydropyrannyle-4 ou tétrahydrothiopyrannyle-4 ; un groupe dihydro 2,3 (4 H) benzopyran-nyl-4 ; un groupe dihydro-2,3 (4H) benzothiopyrannyl-4 ; un groupe de formule a

30



35

adans lequel n₁=0,1, n'₁= 1,2 , n₂=1 , n₃=2,3 et W représente un atome de carbone ou un atome d'oxygène, ce groupe étant lié à

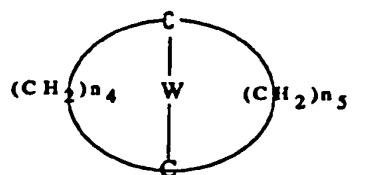
40



45

et à -C(O)-Z tels que définis ci-dessus, par un atome de carbone de l'un ou l'autre des cycles, ou un groupe de formule b

50

b

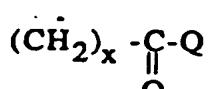
55



et à $-C(O)Z$ tels que définis ci-dessus, par un atome de carbone de l'un ou l'autre des cycles, les cycles des groupes a et b ci-dessus pouvant éventuellement être substitués sur l'un et/ou l'autre des cycles par un ou deux groupes alkyles en C_1-C_4 et l'acide aminé ne pouvant pas être en position alpha de W lorsque W représente l'oxygène ; un groupe bicyclo [2,2,1] heptène-5-yl-2 ; un groupe oxa-8 bicyclo [3,2,1]-octèn-6-yl-3 ; un groupe thia-8 bicyclo [3,2,1] octanyl-3 ;

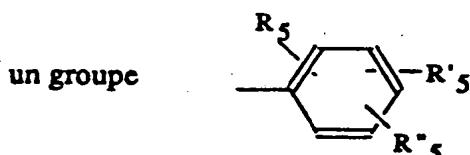
5 – ou X représente l'hydrogène et X' est un groupe adamantyle ; un groupe adamantyle substitué par un ou deux méthyles, par un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_3 , un atome d'halogène ; un groupe aza-1 adamantyle ; un groupe de formule a ou b tel que défini ci-dessus, la liaison entre ces cycles et le carbone porteur de $-COZ$ et de $-N-R$ ne pouvant pas être en position alpha de W lorsque celui-ci représente l'oxygène.

10 – Z représente un groupe hydroxyle, un groupe alcoxy en C_1-C_6 ; un atome d'oxygène substitué par un groupe protecteur des acides carboxyliques comme un tertio-butyle, un benzyle, un benzyle substitué par un atome d'halogène, un alkyle en C_1-C_6 , un trifluorométhyle, un trifluorométhoxy ou un groupe carboxy ; un groupe amino ; un atome d'azote substitué par un carboxyalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_6 , droit ou ramifié, avec la limitation que si Z représente un atome d'azote substitué tel que défini ci-dessus et si n = 0, alors, quand X = H, X' ne peut pas être un groupe :



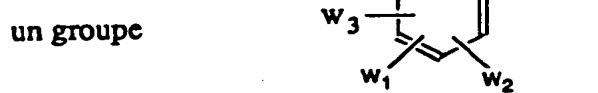
20 dans lequel x = 1 ou 2 et Q est un hydroxyle, un amino libre ou substitué par un dialkyle en C_1-C_6 , un alcoxy en C_1-C_6 ;

– R_{IV} représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un alkyle en C_1-C_6 ;
– R_V représente :



30 où R_5 , R'_5 et R''_5 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un alkyle droit ou ramifié en C_1-C_4 , un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_4 , un nitro, un trifluorométhyle, un trifluorométhoxy, un cyano, un amino, un carboxy, un carboxyalkyle en C_1-C_4 , un phényle ;

35 – un groupe naphtyle non substitué ou substitué par un alkyle en C_1-C_4 ;
– un groupe pyridyle ;
– un groupe styryle non substitué ou substitué par un alkyle en C_1-C_4 ;
– ou bien R_{IV} et R_V considérés ensemble représentent :



45 dans lequel le groupe phényle substitue le pyrazole en position 5 et le groupe $-(\text{CH}_2)_i$ dans lequel i = 1 à 3 substitue le pyrazole en position 4, W_1 , W_2 et W_3 substituent le cycle benzénique et représentent indépendamment l'hydrogène, un halogène ou un groupe hydroxyle ; ou un de ses sels éventuels avec des acides organiques ou minéraux ou avec des bases minérales ou organiques.

50 Dans la présente description on désigne par "aryle" les cycles aromatiques, tels que par exemple le phényle.

55 Lorsque les composés (I) ou (I') incluent un carbone asymétrique, les énantiomères font partie de l'invention.

Lorsque les composés (I) ou (I') contiennent un groupe de formule a ou b, les aminoacides cycloaliphatico-

tiques comprennent aussi bien ceux pour lesquels la fonction amine est en position endo par rapport au système cyclique aliphatique que ceux pour lesquels la fonction amine est en position exo par rapport au système cyclique aliphatique.

Les sels éventuels des produits de formule (I) ou (I') selon la présente invention comprennent aussi bien ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I) ou (I') tels que l'acide picrique ou l'acide oxalique, que ceux qui forment des sels pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, le fumarate, le naphtalène-2 sulfonate.

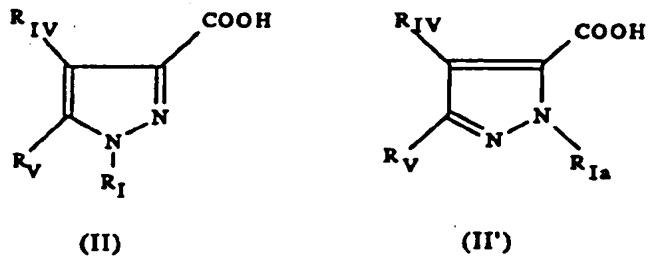
Les sels éventuels des produits de formule (I) ou (I') comprennent également les sels avec des cations, par exemple les sels des métaux alcalins ou alcalino-terreux comme les sels de sodium, de potassium, de calcium, le sel de sodium étant préféré, lorsque ledit produit de formule (I) ou (I') contient un groupe acide carboxylique.

Une classe particulière des composés de l'invention est constituée par les composés de formule (I) dans laquelle R_1 est soit un groupe naphtyle, soit un groupe phényle, substitué par R_1 , R'_1 et R''_1 tels que définis ci-dessus, les autres substituants étant tels que définis ci-dessus.

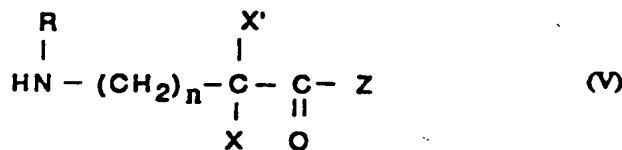
Un autre groupe préféré des composés de l'invention est constitué des composés de formule (I) ou (I') dans laquelle R_V représente un groupe naphtyle ou phényle, substitué par R_6 , R'_6 et R''_6 tels que définis précédemment, les autres substituants étant tels que définis précédemment. De préférence R_6 , R'_6 ou R''_6 est l'hydrogène ou un alcoxy en C₁-C₄.

Un autre groupe préféré des composés de l'invention est constitué des composés de formule (I) ou (I') dans laquelle X, X' et l'atome de carbone auquel ils sont liés forment un groupe adamantyle, un groupe de formule a) ou un de groupe de formule b) tels que définis ci-dessus.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation des composés de formule (I) et (I') caractérisé en ce que l'on traite un dérivé fonctionnel d'un acide pyrazolecarboxylique de formule (II) ou (II') :



dans laquelle R_1 , R_{IV} , R_V et R_{Ia} sont tels que définis ci-dessus, avec un aminoacide, éventuellement protégé par les groupements protecteurs habituels en synthèse peptidique, de formule :



dans laquelle R, n, X, X' et Z sont tels que définis ci-dessus ou éventuellement protégés.

Comme dérivé fonctionnel de l'acide pyrazolecarboxylique de formule (II) ou (II'), on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester, un ester activé, par exemple l'ester de p-nitrophényle, ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le N,N-dicyclohexylcarbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazolyl-N-oxytris-(diméthylamino)-phosphonium. (BOP).

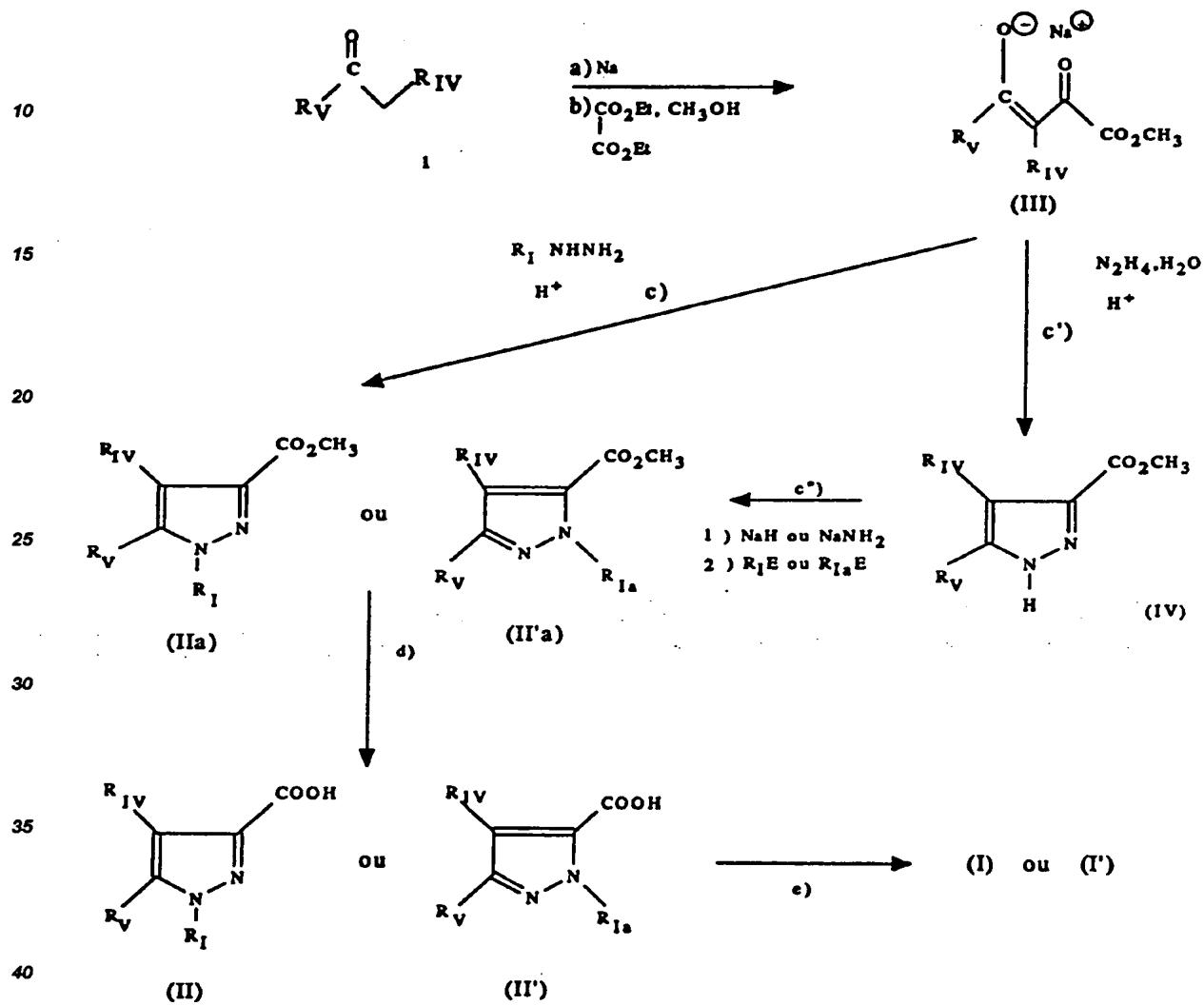
Les composés (I) et (I') ainsi préparés peuvent alors éventuellement être déprotégés pour conduire aux acides libres correspondants.

Les esters (IIa) et (II'a), précurseurs des acides carboxyliques (II) et (II'), définis ci-dessus, sont synthétisés en appliquant la méthode décrite dans Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 4, 1577.

Le procédé de préparation des composés (I) ou (I') via les esters (IIa) et (II'a) est représenté par le schéma suivant :

SCHEMA 1

5



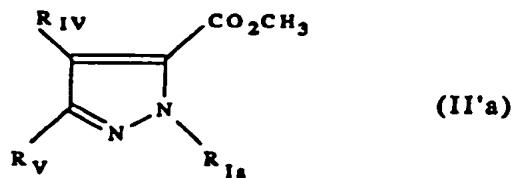
45 La première étape a) consiste en la préparation des énolates de sodium d'une cétone de formule 1 dans laquelle R_V et R_{IV} sont tels que définis précédemment, sur lesquels on fait agir une quantité équimolaire d'oxalate d'éthyle (étape b)) dans un alcanol comme par exemple le méthanol, selon L. CLAISEN, Ber., 1909, 42, 59. Après précipitation dans l'éther éthylique, les énolates de sodium (III) sont séparés par filtration.

50 Les énolates de sodium (III) ainsi préparés et un excès d'hydrazine ou d'un dérivé de l'hydrazine R_1-NHNH_2 sont alors chauffés au reflux de l'acide acétique (étape c)).

Dans le cas où R₁ représente un groupement benzyle substitué ou non substitué R_{1a}, on obtient, lors de la condensation de la benzylhydrazine sur les composés (III), un mélange en proportions variables selon la nature et la position des substituants de R₂, des composés (IIa) et de son isomère (II'a) de formule :

55

5



dans laquelle R_{1a}, R_{IV} et R_V sont tels que définis précédemment.

10 Les deux isomères (IIa) et (II'a) peuvent alors être séparés par chromatographie sur colonne. Par saponification des esters, on obtient les acides isomères purs que l'on fait réagir par exemple avec le chlorure de sulfinyle. Les chlorures d'acides sont alors condensés sur les aminoacides de formule (V) pour conduire aux composés (I) et (I') selon l'invention (étape e)).

15 Une variante au procédé dans le cas où R₁ est un groupe benzyle ou cinnamyle consiste en la condensation de l'hydrazine non substituée sur le composé (III) (étape c')) pour conduire au dérivé (1H) pyrazole (IV) qui est ensuite substitué, en présence de NaH ou de NaNH₂ par un groupement R₁E ou R_{1a} E (étape c'') où E représente un groupe éliminable tel qu'un halogène, un p-toluenesulfonyloxy (tosyloxy ou un méthanesulfonyloxy (mésyloxy).

20 Les dérivés d'amido-3 pyrazole (I) et (I'), objets de l'invention, sont alors préparés à partir des pyrazoles acides en transformant les dérivés esters (IIa) et (II'a) en leurs acides correspondants (II) ou (II') par action d'un agent alcalin comme par exemple l'hydroxyde de potassium puis acidification (étape d), puis les composés de formule (I) et (I') correspondants sont alors préparés comme décrit précédemment.

25 Si l'aminoacide comporte un groupe hydroxyle comme substituant, celui-ci peut être protégé par un groupe O-protecteur habituellement utilisé puis déprotégé selon les méthodes habituelles.

30 Lorsque le produit de formule (I) ou (I') présente une fonction basique et est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre dissoute par exemple dans un alcool tel que l'isopropanol, avec une solution de l'acide choisi dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques conventionnelles. Ainsi, on prépare par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, l'oxalate, le maléate le fumarate, le naphtalène-2 sulfonate.

35 Lorsque le composé de formule (I) ou (I') présente une fonction basique et est isolé sous forme d'un de ses sels, par exemple le chlorhydrate ou l'oxalate, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique telle que l'hydroxyde de sodium ou la triéthylamine ou avec un carbonate ou bicarbonate alcalin, tel que le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium.

40 Lorsque que le produit de formule (I) ou (I') contient un groupe acide, le composé ainsi obtenu peut être transformé en un sel métallique, notamment alcalin, tel que le sel de sodium, ou alcalino-terreux, tel que le sel de calcium, selon les procédés classiques.

45 Les composés (I) ou (I') selon l'invention ont fait l'objet d'essais biochimiques.

50 Les mêmes composés (I) ou (I') et leurs sels déplacent, à des concentrations inférieures à la micromole, la neurotensine [iodée Tyr³] de son récepteur, sur des membranes de cerveau de cobaye, selon la méthode décrite par SADOUL J.L. et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1984, 120, 3, 812-819.

55 Les composés de la présente invention sont peu toxiques ; notamment, leur toxicité aiguë est compatible avec leur utilisation comme médicament. Pour une telle utilisation, on administre aux mammifères une quantité efficace d'un composé de formule (I) ou (I') ou d'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

60 Les composés (I) ou (I') selon l'invention sont les premiers médicaments potentiels de synthèse, non peptidiques, capables de se lier au récepteur de la neurotensine et pouvant être utiles dans les états pathologiques associés à un dysfonctionnement des systèmes dopaminergiques, par exemple comme antipsychotiques (D.R. HANDRICH et al., *Brain Research*, 1982, 231, 216-221 et C.B. NEMEROFF, *Biological Psychiatry*, 1980, 15-2, 283-302), dans les désordres des systèmes cardiovasculaire ou gastrointestinal.

65 Ainsi, la présente invention a pour objet, selon un autre de ses aspects, des compositions pharmaceutiques contenant, comme principes actifs, les composés de formule (I) ou (I') ou leurs sels éventuels pharmaceutiquement acceptables.

70 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique ou rectale, les principes actifs peuvent être administrés, sous formes unitaires d'administration, en mélange ou avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes pour voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions

orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale.

Afin d'obtenir l'effet désiré, la dose de principe actif peut varier entre 1 et 1000 mg par jour, de préférence entre 2 et 500 mg.

5 Chaque dose unitaire peut contenir de 1 à 250 mg de principe actif, de préférence de 2 à 125 mg, en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 4 fois par jour.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le principe actif avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique, ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou 10 encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'il libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

15 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, tels que la polyvinylpyrrolidone et similaires, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

20 Pour une administration rectale on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

25 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Les points de fusion instantanés (F) des produits cristallisés ont été pris au banc chauffant Kofler et sont exprimés en degrés Celsius. Dans les tableaux qui suivent, les abréviations suivantes ont été utilisées :

30	CH	cyclohexane
	CH ₂ Cl ₂	dichlorométhane
	EtOH	éthanol
35	Et ₂ O	diéthyléther
	Hx	hexane
	Pn	pentane
40	iPr ₂ O	éther diisopropylique
	iPrOH	isopropanol
	AcOEt	acétate d'éthyle
	MeOH	méthanol
45	C*	signifie configuration du carbone asymétrique.

Les abréviations suivantes sont utilisées dans les spectres de RMN :

50	M	multiplet
	S	singulet
	SE	singulet élargit
	D	doublet
	Har	H aromatique
55	o : m	ortho : méta

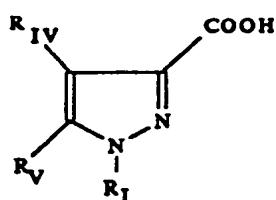
PREPARATION DES INTERMEDIAIRES DE SYNTHESE.A. Préparation des dérivés de l'hydrazine ($R_1 \text{NHNH}_2$).

Un grand nombre de dérivés de l'hydrazine sont des produits commerciaux.

5 Les autres ont été préparés selon des méthodes connues par diazotation de l'amine aromatique correspondante puis réduction du sel de diazonium. Ainsi, on peut citer à titre d'exemple la préparation de :

- la tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-1 hydrazine, selon R. FUSCO et al., Gazz. Chim. Ital., 1974, 104, 813-817 ;
- l'hydrazino-8 quinoléine, selon A. ALBERT et al., J. Chem. Soc., 1967, 1533-1541 ;
- l'hydrazino-5 quinoléine et l'hydrazino-5 isoquinoléine, selon M.G. FERLIN et al., Il Farmaco, 1989, 44 (12), 1141-1155.

B. Préparation des acides pyrazole carboxyliques (II) :



Elle est effectuée selon le mode opératoire décrit précédemment. Le tableau A ci-dessous indique, à titre d'exemples et d'une façon non limitative, les caractéristiques d'acides de formule (II).

25

30

35

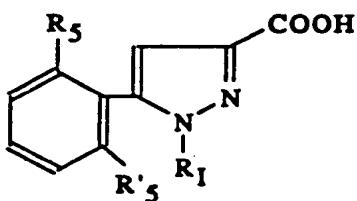
40

45

50

55

TABLEAU A



R _I	R ₅	R' ₅	F; °C
	OCH ₃	OCH ₃	202
	CH ₃	CH ₃	>260
	OCH ₃	OCH ₃	211
	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	262
	OCH ₃	OCH ₃	220

	OCH ₃	OCH ₃	241
	OCH ₃	OCH ₃	> 260
	OCH ₃	OCH ₃	> 260 (décomposition)

C. Préparation des aminoacides.

Les produits non commerciaux sont préparés selon la synthèse de STRECKER (Ann., 75, 27, 1850) ou

selon la synthèse de H.T.BUCHERER et al., J. Pract. Chem., 1934, 141, 5, suivie d'une hydrolyse pour conduire aux aminoacides ; par exemple, l'acide amino-2 adamantane carboxylique-2 est préparé selon H.T. NASANTA et al. J. Med. Chem., 1973, 16 (7), 823.

Les acides α -aminocycloalcanes carboxyliques sont préparés selon J.W. TSANG et al., J. Med. Chem., 5 1984, 27, 1663.

Les cyclopentylglycines R et S sont préparées par résolution de la benzyloxycarbonylcyclopentylglycine.

1) Préparation de la benzyloxycarbonylcyclopentylglycine racémique

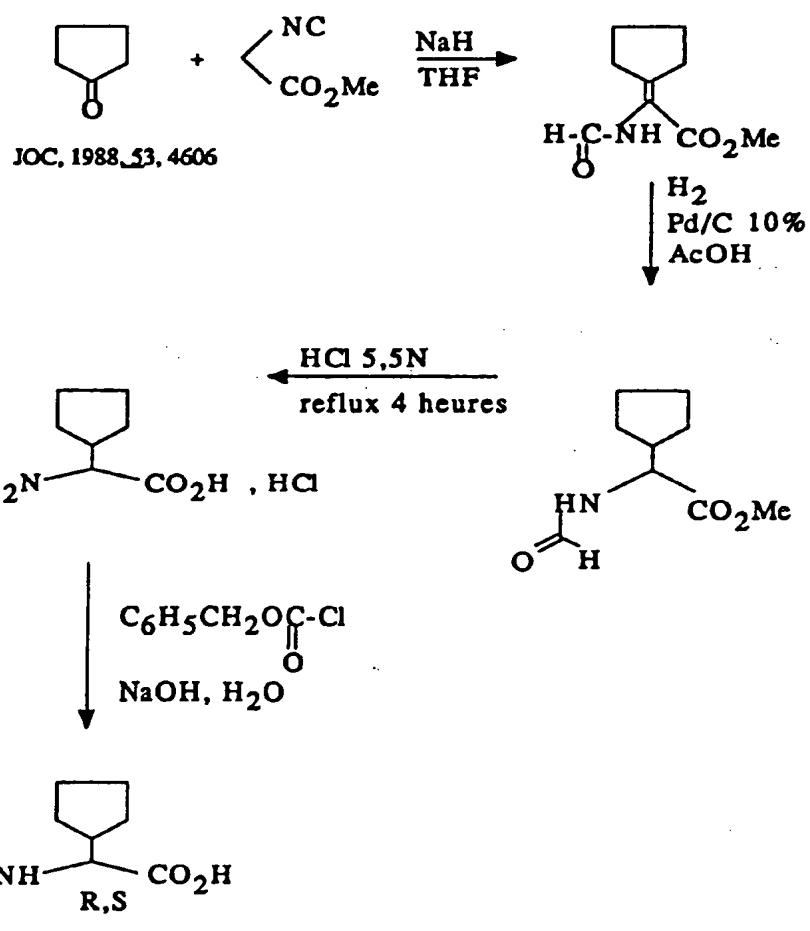
Ce composé est préparé en opérant selon le schéma réactionnel ci-après (schéma 2)

10

15

SCHEMA 2

20



30

35

40

50

2) Chlorhydrate de la cyclopentylglycine R,S.

On dissout du NaH à 80% (1,8 g) dans du THF anhydre (50 ml). On ajoute goutte à goutte en agitant un mélange de cyclopentanone (4,2 g) et d'isocyanatoacétate de méthyle (5 g) dans du THF (50 ml). L'addition terminée, on laisse 2 heures. On refroidit à 5°C et on ajoute lentement de l'acide acétique en solution aqueuse à 10% (50 ml). On évapore le THF sous vide. Le résidu aqueux est extrait par du chloroforme (3 x 120 ml). On sèche sur Na₂SO₄ et concentre sous vide.

Le résidu est repris au pentane, filtré et lavé au pentane.

Le solide (7,6 g) est dissout dans de l'acide acétique (100 ml). On ajoute du palladium sur charbon à 10%

(3 g) et on agite à pression atmosphérique et température ambiante sous hydrogène pendant 24 heures (on absorbe 1 litre d'hydrogène). On filtre sur celite, lave à l'acide acétique plusieurs fois. On évapore sous vide. Le résidu est repris dans de l'acide chlorhydrique 5,5 N (70 ml). On chauffe à reflux 4 heures. On concentre à sec, on azéotrope plusieurs fois au toluène et on sèche sous vide. On obtient le produit attendu.

5 m = 7,2 g

RMN D₂O : 8 H à 1,6 (M, CH₂ cycle) ; 1 H à 2,20 (M, CH cycle) ; 1 H à 3,80 (D, J=7 CHCO₂H) ; 3 H à 8,60 (SE, NH₃⁺)

3) Acylation avec le chloroformate de benzyle.

On dissout le chlorhydrate de cyclopentylglycine R,S (7,2 g) dans une solution d'hydroxyde de sodium 2 N (65 ml). On ajoute goutte à goutte le chloroformate de benzyle (8,5 g) dans le THF (30 ml) en refroidissant à 5°C. On laisse agiter la nuit à température ambiante. On refroidit dans de la glace. On acidifie avec HCl concentré jusqu'à pH=2 (T ≤ 5°C). On extrait au chloroforme, sèche et évapore. Le résidu est repris au pentane. On obtient la benzyloxycarbonylcyclopentylglycine R,S.

F = 110°C.

15 4) Résolution de la benzyloxycarbonylcyclopentylglycine.

On dissout la benzyloxycarbonylcyclopentylglycine (5,54 g) dans de l'éthanol absolu (65 ml). On ajoute la diphenyl-1,2 éthanol-1 amine-2 (1 R, 2 S) (-), préparée selon J. WEIJLARD et al., J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 1216. On chauffe jusqu'à dissolution. On laisse précipiter la nuit et on filtre. On obtient 2,8 g du sel (F = 175°C). On garde les eaux mères.

20 Le sel obtenu est repris par de l'eau (20 ml), de l'HCl (30 ml) et de l'éther (100 ml). On agite jusqu'à dissolution. La phase organique est décantée, séchée, évaporée. On obtient la benzyloxycarbonylcyclopentylglycine que l'on traite tout de suite par HCl concentré (15 ml), AcOH (15 ml). On chauffe à reflux 3 heures. On évapore à sec. Le résidu est repris par de l'éther sec filtré et séché. On obtient le chlorhydrate de la (S) cyclopentylglycine.

25 [α]_D²⁵ = + 10°,4 (c=0,5 HCl N)

m = 0,6 g.

Les eaux mères sont évaporées à sec et reprises par H₂O (50 ml) HCl (60 ml) Et₂O (300 ml). On agite, tout est dissous. On décante la phase éthérée, sèche et évapore. On récupère la benzyloxycarbonylcyclopentylglycine (4,3 g), on la met dans de l'éthanol absolu (50 ml) avec de la diphenyl-1,2 éthanol-1 amino-2 (1 S, 2 R) (+) (3,30 g). On chauffe jusqu'à dissolution, on laisse reposer la nuit, on filtre.

30 On obtient 4,15 g de sel.

F = 175°C.

Ce sel est repris par de l'eau (20 ml), de l'HCl N (40 ml), de l'éther (200 ml). On agite. La phase éthérée est séchée, évaporée, puis on traite le résidu par de l'HCl concentré (10 ml), de l'acide acétique (100 ml). On chauffe le mélange pendant 3 heures à reflux, concentre sous vide, reprend à l'éther anhydre pour obtenir le chlorhydrate de la (R) cyclopentylglycine.

m = 1,2 g.

[α]_D²⁵ = - 10,5 (c=0,85 HCl N)

Pureté optique de la R cyclopentylglycine :

40 0,10 g du chlorhydrate ci-dessus sont dissous dans du méthanol absolu. On refroidit à -40°C, ajoute 0,5 ml de chlorure de thionyle et laisse le mélange pendant 24 heures à température ambiante. On concentre sous vide, reprend le résidu dans le chloroforme anhydre (20 ml), on ajoute de la triéthylamine (0,2 ml) et le (S) phénylethylisocyanate (0,074 ml). On laisse 24 heures puis évapore le chloroforme. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant : acétate d'éthyle. La concentration des fractions pures fournit 0,1 g de l'ester méthylique.

45 Le spectre de RMN dans le CDCl₃ montre, autour de 3,8 ppm, la présence de deux signaux pour le -CO₂CH₃. L'intégration montre que le signal le plus faible représente 4%, le signal le plus intense 96%.

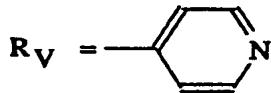
L'excès énantiomérique est donc de 92%.

50 On peut aussi préparer les cycloalkyl-α-amino acides de configuration R ou S par hydrolyse enzymatique, stéréospécifique, des dérivés N-acétylés racémiques correspondant, selon J. HILL et al. J. Org. Chem., 1965, 1321.

EXAMPLE 1

55 Ester méthylique de l'acide { [phényle-1 (pyridyl-4)-5 pyrazolyl-3] carbonylamino}-2 méthyl-4 pentanoïque (S)..

I: R = H; n = 0; X' = H; X = -CH₂-CH-(CH₃)₂; Z = OCH₃; R₁ = C₆H₅; R_{IV} = H ;



0,35 g d'acide phényl-1 (pyridyl-4)-5 pyrazole carboxylique-3 sont mis en solution dans 5 ml de diméthylformamide en présence de 0,45 ml de diisopropyléthylamine (DIPEA) et de 0,59 g d'hexafluorophosphate de benzotriazolyl N-oxytrisdiméthylaminophosphonium (BOP). On ajoute alors 0,23 g (1 équivalent) de chlorhydrate de l'ester méthylique de la (S) leucine en solution dans 0,4 ml de DIPEA et le mélange réactionnel est abandonné pendant une nuit à température ambiante. Les solvants sont concentrés sous vide, l'huile résiduelle est extraite au dichlorométhane, cette solution est lavée à l'eau puis avec une solution de bicarbonate de sodium et encore à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant: acétate d'éthyle.

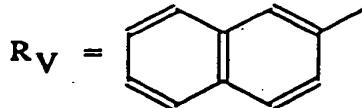
$m = 0,18$ g.

15 Spectre de RMN H du composé 1 : 3H à 8,82 (M, Har o N et CONH) ; 5H à 7,50 (M, Har Phe) ; 3H à 7,27 (Har m N et H₄ pyrazole) ; 1H à 4,60 (M, H α Leu) ; 3H à 3,77 (S, CO₂CH₃) ; 1H à 2,00 (M, H γ Leu) ; 2H à 1,70 (M, H β Leu) ; 6H à 1,00 (2D, CH₃ Leu).

EXEMPLE 2

20 Acide {[phényl-1 (naphtyl-2)-5 pyrazolyl-3] carbonylamino}-2 phényl-3 propanoïque (S).

(I) : R = H; n = 0; X' = H; X = -CH₂-C₆H₅; Z = OH; R_I = C₆H₅; R_{IV} = H ;



30 Préparation du chlorure de l'acide (naphtyl-2)-5 phényl-1 pyrazole carboxylique-3.

5 g de l'acide (naphtyl-2)-5 phényl-1 pyrazole carboxylique-3 sont mis en solution dans 56 ml de toluène, et 3,5 ml de chlorure de sulfinyle sont ajoutés goutte à goutte à cette solution. Le mélange est chauffé à 90° pendant 2 h 1/2, puis concentré sous vide. L'huile résiduelle est reprise deux fois dans le toluène et concentrée sous vide.

35 $m = 5$ g.

Préparation du composé 2.

A 60 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 2N on ajoute 4,9 g de (S) phénylalanine, puis goutte à goutte une solution de 4 g de chlorure d'acide préparé précédemment en solution dans 65 ml de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est laissé une nuit à température ambiante puis concentré sous vide. Le résidu est repris dans l'eau et le pH est ajusté à 1 par addition d'acide chlorhydrique. La solution est extraite au dichlorométhane et la phase organique est lavée à l'eau, avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est recristallisé du pentane.

$m=2$ g.

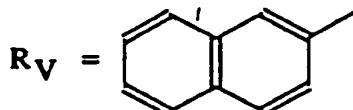
F = 226°C.

45

EXEMPLE 3

50 N,N-diéthyl{[phényl-1 (naphtyl-2)-5 pyrazol-3] carbonylamino} -2 phényl-3 propanamide (S). (I) : R=H; n=0; X'=H ; X=-CH₂-C₆H₅ ; Z=-N-(C₂H₅)₂ ;

$R_I=C_6H_5$; $R_{IV}=H$;



2 g du produit obtenu selon l'exemple 2, 0,88 g de dicyclohexylcarbodiimide (DCCI) et 1,14 g d'hydroxy-1

benzotriazole (HOBT) sont mis en solution dans 68 ml de tétrahydrofurane et le mélange est agité pendant 3/4 d'heure à température ambiante. On ajoute ensuite 0,4 g de diéthylamine et laisse le mélange réactionnel à température ambiante pendant 24 heures.

La dicyclohexylurée est séparé par filtration et les eaux mères sont concentrées sous vide. Le résidu est

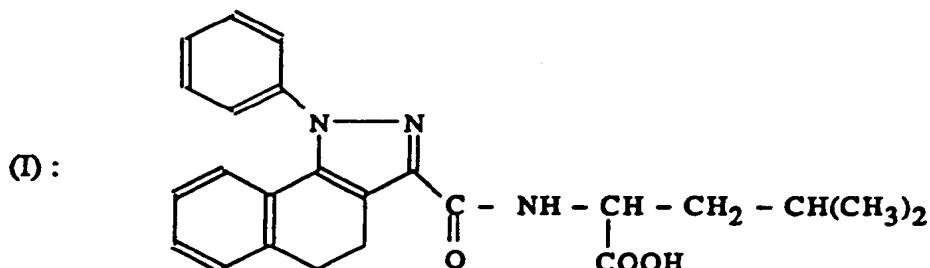
5 chromatographié sur gel de silice, éluant : acétate d'éthyle. Les fractions de produit pur sont concentrées sous vide et le résidu est recristallisé du pentane.

m = 1,46 g.

F = 70°C.

10 EXEMPLE 4

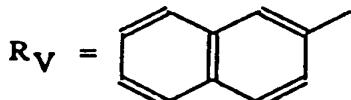
Acide {[phényl-1 dihydro-4,5 benz (g) indazolyl-3] carbonylamino}-2 méthyl-4 pentanoïque (S).



EXEMPLE 5

55 Acide {[benzyl-1 (naphtyl-2)-3 pyrazolyl-5] carbonylamino}-2 phényl-3 propanoïque (S).

(I'): R = H; n = O; X' = H; X = -CH₂-C₆H₅; Z-OH; R_{1a} = -CH₂-C₆H₅; R_{1b} = H ;



A) La réaction du naphtoyle-2 pyruvate de méthyle avec le chlorhydrate de benzylhydrazine fournit un mélange des esters suivants : ester méthylique de l'acide benzyl-1 (naphtyl-2)-5 pyrazole carboxylique-3 et ester méthylique de l'acide benzyl-1 (naphtyl-2)-3 pyrazole carboxylique-5.

Une chromatographie sur gel de silice permet la séparation des deux isomères. L'ester méthylique de l'acide benzyl-1 (naphtyl-2)-5 pyrazole carboxylique-3 est élué en premier par un mélange acétate d'éthyle/hexane 50/50 (v/v). L'ester méthylique de l'acide benzyl-1 (naphtyl-2)-3 pyrazole carboxylique-5 est élué en deuxième fraction.

B) Acide benzyl-1 (naphtyl-2)-3 pyrazole carboxylique-5.

L'acide a été préparé par saponification de l'ester précédemment obtenu.

C) Chlorure de l'acide benzyl-1 (naphtyl-2)-3 pyrazole carboxylique-5

Le chlorure d'acide est préparé par action du chlorure de sulfinyle sur l'acide précédent et n'est pas isolé.

D) Composé 5.

0,28 g de phénylalanine (S) sont dissous dans une solution d'hydroxyde de sodium refroidie. On ajoute alors une solution de 0,3 g du chlorure d'acide préparé précédemment dans 5 ml de THF et on laisse le mélange réactionnel à température ambiante pendant 24 heures. Le THF est concentré sous vide, le résidu est repris dans l'eau, neutralisé par addition d'acide chlorhydrique concentré. On extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium et concentre sous vide. Le résidu est recristallisé du cyclohexane.

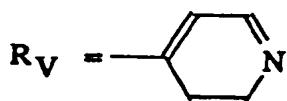
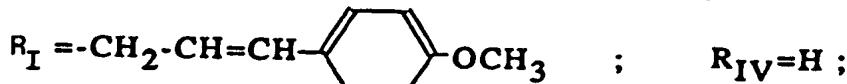
m = 1 g

F = 100°C

25 EXEMPLE 6

Ester méthylique de l'acide [(méthoxy-4' cinnamyl)-1 (pyridyl-4)-5 pyrazolyl-3] carbonylamino)-2 méthyl-4 pentanoïque (S).

30 (I) : R = H; n = O ; X' = H; X = -CH₂-CH-(CH₃)₂; Z = OCH₃ ;



A) Ester méthylique de l'acide (méthoxy-4' cinnamyl)-1 (pyridyl-4)-5 pyrazole carboxylique-3.

4,6 g de l'ester méthylique de l'acide (pyridyl-4)-5 (1H) pyrazole carboxylique-3 sont mis en solution dans 60 ml de diméthylformamide puis on ajoute 0,63 g d'hydrure de sodium en suspension dans l'huile à 80 %, et chauffe le mélange réactionnel à 40°C pendant 1 heure. On ajoute alors au mélange refroidi une solution de 5,2 g de méthoxy-4' bromure de cinnamyl-1 en solution dans 60 ml de diméthylformamide et laisse le mélange réactionnel à température ambiante pendant 12 heures. On concentre le diméthylformamide sous vide, reprend le résidu dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et concentre sous vide. L'huile résiduelle est chromatographiée sur gel de silice, éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 50/50 (v/v). Les fractions de produit pur sont concentrées sous vide.

50 m = 2,6 g

F = 118°C

B) Composé 6

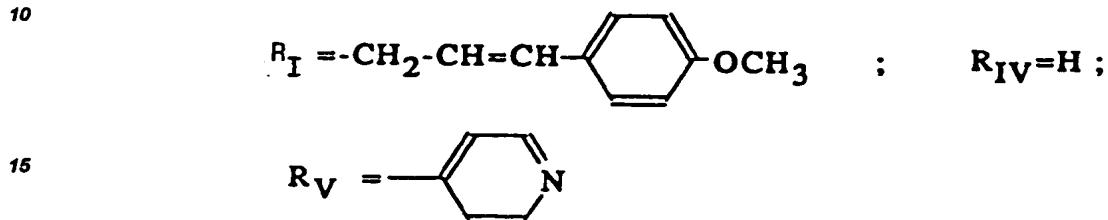
0,4 g de l'acide obtenu précédemment sont mis en solution dans 12 ml de diméthylformamide en présence de 0,63 ml de DIPEA et 0,53 g de BOP. On ajoute alors 0,22 g de chlorhydrate de l'ester méthylique de la (S)-leucine en solution dans 0,63 ml de DIPEA et le mélange réactionnel est abandonné pendant une nuit à température ambiante. Le diméthylformamide est concentré sous vide et le résidu est repris dans l'eau. On extrait à l'acétate d'éthyle, sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et concentre sous vide. Le résidu est concrétisé dans l'éther diisopropylique.

5
m = 0,15 g
F = 172°C

EXEMPLE 7

5
Sel de sodium de l'acide { [(méthoxy-4' cinnamyl)-1 (pyridyl-4)-5 pyrazolyl-3] carbonylamino)-2 phényl-3
propanoïque (S).

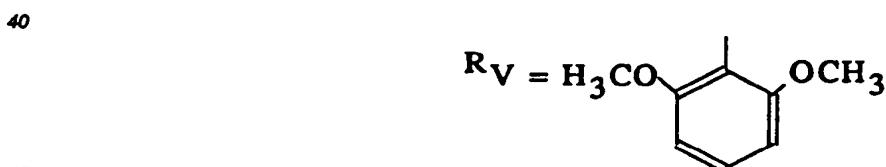
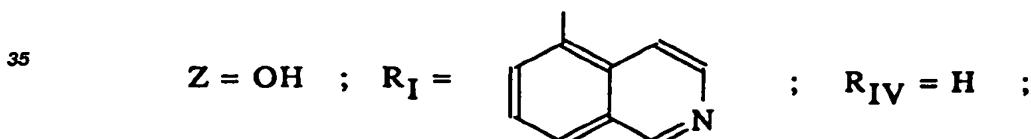
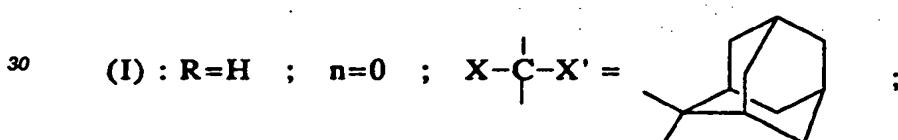
(I): R=H; n=0; X'=H; X=-CH₂-C₆H₅; Z=O⁻ Na⁺



20
En procédant comme pour l'exemple 6 et en remplaçant le chlorhydrate de l'ester méthylique de la (S)-leucine par le chlorhydrate de l'ester méthylique de la (S)-phénylalanine, on obtient l'ester méthylique que l'on hydrolyse en sel de sodium avec 0,9 équivalent d'hydroxyde de sodium dans 10 ml d'éthanol 96°. Le mélange est laissé une nuit à température ambiante, concentré sous vide et le résidu est lavé à l'éther. Après filtration, on obtient le composé 7.

F = 137°C.

25
EXEMPLE 8 Acide {[(isoquinoléinyl-5)-1 (diméthoxy-2,6 phényl)-5 pyrazolyl-3] carbonylamino}2 adamantanecarboxylique-2.

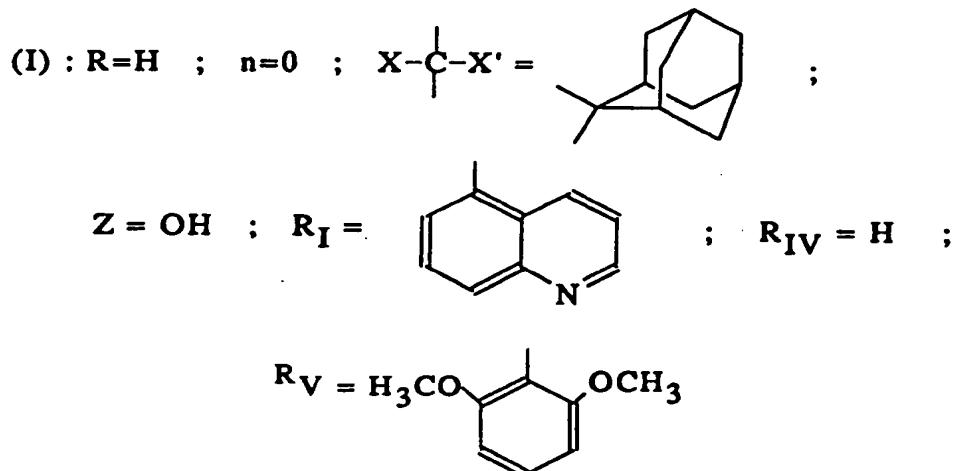


50
0,75 g de l'acide amino-2 adamantanecarboxylique-2 sont mis en solution dans 20 ml de pyridine. On ajoute 1,4 g de chlorure de l'acide (isoquinoléinyl-5)-1 (diméthoxy-2,6 phényl)-5 pyrazolecarboxylique-3 en solution dans 20 ml de dichlorométhane et laisse le mélange réactionnel pendant une nuit à température ambiante. On concentre sous vide, reprend le résidu par du tampon pH=2, agite, filtre le précipité et rince à l'éther diisopropylique.

m = 0,4 g
F > 260°C

55 EXEMPLE 9

Acide {[(quinoléinyl-5)-1 (diméthoxy-2,6 phényl)-5 pyrazolyl-3] carbonylamino}-2 adamantanecarboxylique-2.



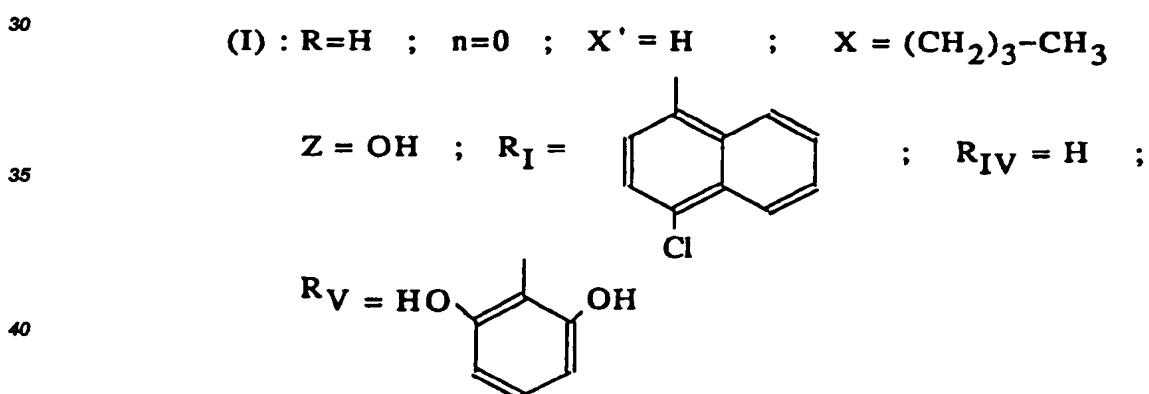
0,23 g de l'acide amino-2 adamantanecarboxylique-2, 0,5 g du chlorure de l'acide (quinoléinyl-5)-1 (diméthoxy-2,6 phényl)-5 pyrazolecarboxylique-3, et 0,7 g d'hydroxyde de potassium sont mis en solution dans 25 ml de dichlorométhane en présence de 0,1 g d'Aliquat 336®

Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante, on ajoute 0,7 g d'hydroxyde de potassium et agite pendant 4 heures. Le mélange est filtré et on obtient 0,2 g du produit attendu.

$F \geq 260^{\circ}\text{C}$

25

Acidoaffilante 4-naphto[1,1-dihidro-2,6-nfóxil]-5-pirazolid-31-carbonilamino)-2-hexenoico (S)

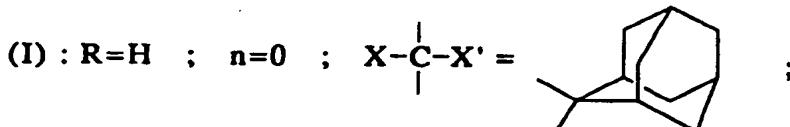


45 0,3 g d'acide [(chloro-4 naphtyl-1)-1 (diméthoxy-2,6 phényl)-5 pyrazolyl]-3 carbonylamino-2 hexanoïque sont mis en solution dans 6,7 ml de dichlorométhane et on refroidit à -70°C. On ajoute goutte à goutte 5,7 ml de tribromure de bore en solution dans 20 ml de dichlorométhane et laisse le mélange réactionnel 2 heures à -70°C. On laisse revenir à température ambiante puis ajoute, en refroidissant, 12 ml d'eau. On additionne NaOH concentrée jusqu'à pH=14. On lave la phase aqueuse à l'éther, et on l'amène à pH=2, on extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore. On cristallise le résidu de l'éther diisopropylique.

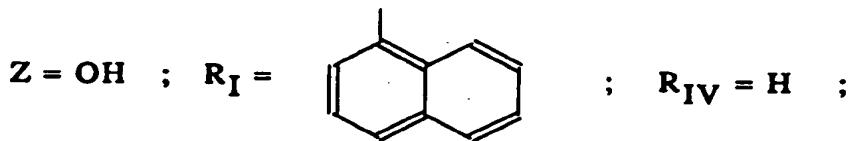
50 $m = 0,13 \text{ g.}$
 $E \geq 260^\circ\text{C}$

EXAMPLE 11

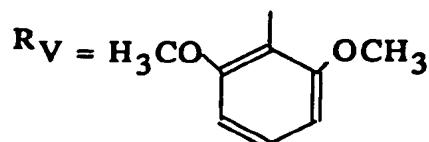
55 Acide [(naphthyl-1)-1 (diméthoxy-2,6 phényl)-5 pyrazolyl-3] carbonylamino-2 adamantanecarboxylique-2.



5



10



15

0,107 g d'hydroxyde de sodium dans 1,36 ml d'eau, et 0,51 ml de tétrahydrofurane sont refroidis à 0°C.

20 On ajoute en une seule portion 0,52 g d'acide amino-2 adamantane carboxylique-2 puis goutte à goutte 0,53 g du chlorure de l'acide (naphthyl-1)-1 (diméthoxy-2,6 phényl)-5 pyrazolecarboxylique-3 en solution dans 3 ml de tétrahydrofurane. Le mélange est laissé pendant 10 minutes et on ajoute à nouveau la même quantité du chlorure d'acide précédent dans 3 ml de tétrahydrofurane ; simultanément on ajoute 1,32 ml d'hydroxyde de sodium 2 N. Le mélange réactionnel est abandonné 4 jours à température ambiante ; on ajoute successivement de l'eau glacée, de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH=1 et filtre le précipité. Les cristaux sont lavés à l'éther diisopropylique.

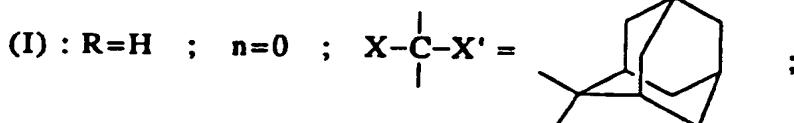
m = 0,48 g

F > 260°C

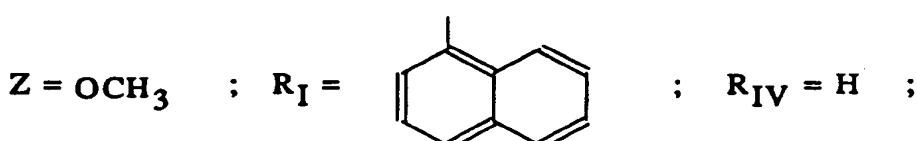
30 EXEMPLE 12

[(Naphthyl-1)-1 (diméthoxy-2,6 phényl)-5 pyrazolyl-3] carbonylamino)-2 adamantanecarboxylate-2 de méthyle.

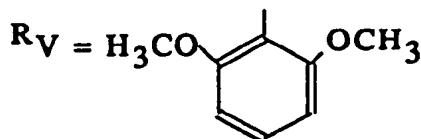
35



40



45



50

55 0,5 g du composé préparé à l'exemple 11 sont dissous dans 34,6 ml de tétrahydrofurane anhydre et 4 ml de diméthylformamide. On ajoute 3,5 ml d'eau et 0,208 g de carbonate de césum et laisse le mélange réactionnel à température ambiante pendant 1 heure. On concentre sous vide et azéotrope avec du toluène. Le résidu est repris dans 5 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 0,6 ml d'iodure de méthyle et laisse le mélange réactionnel pendant 1 heure à température ambiante. On concentre sous vide, reprend le résidu dans l'eau,

agit et sépare le précipité par filtration. Le précipité est lavé à l'eau et au pentane.

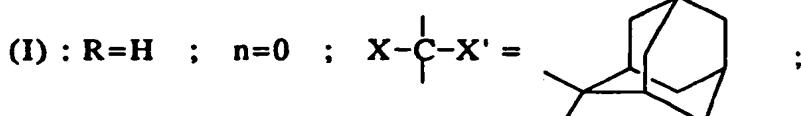
$m = 0.38$ g

$F = 242\text{--}244^\circ\text{C}$

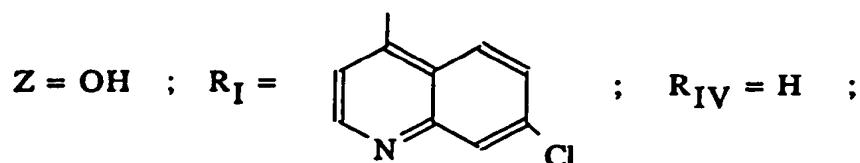
5 EXEMPLE 13

Acide [(chloro-7 quinoléiny-4)-1 (diméthoxy-2,6 phényl)-5 pyrazolyl-3] carbonylamino)-2 adamantanecarboxylique-2.

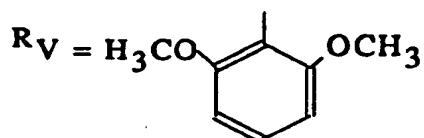
10



15



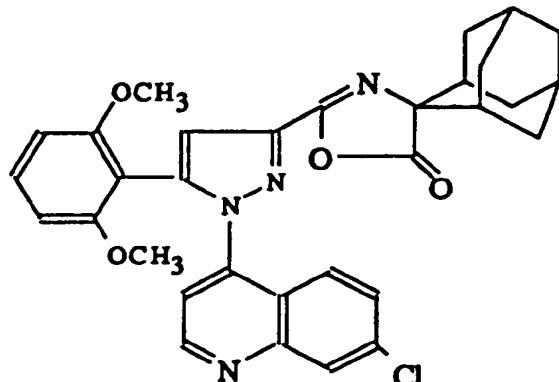
20



25

30 En procédant selon l'exemple 8 et en remplaçant le chlorure d'acide par le chlorure de l'acide (chloro-7 quinoléiny-4)-1 (diméthoxy-2,6 phényl)-5 pyrazolecarboxylique-3, on obtient le composé intermédiaire de formule :

35



dont le point de fusion est 249°C .

50 0,1 g de cet intermédiaire est mis en solution dans 5 ml de dichlorométhane ; on ajoute 5 ml d'acide trifluoroacétique et laisse le mélange une demi-heure à température ambiante. On concentre sous vide pour obtenir le composé attendu.

$m = 0,080$ g

$F > 260^\circ\text{C}$

55 En répétant l'un quelconque des modes opératoires décrits aux exemples 1 à 13 on a préparé les composés indiqués dans les tableaux 1 à 15 ci-après. Dans ces tableaux, R_3 lorsqu'il est utilisé, représente le groupe :

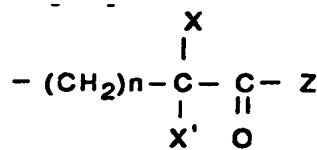
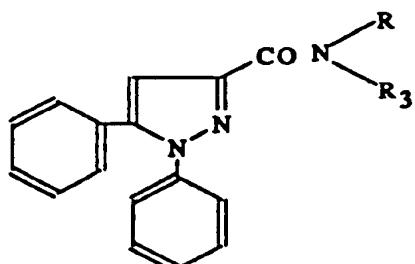
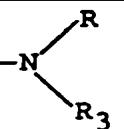


TABLEAU 1



Exemple n°		C*	F ; °C Solvant de cristallisation
14	- NH-CH ₂ -CO ₂ H	-	170 iPr ₂ O
15	- NH-CH ₂ -CO ₂ Et	-	116 iPr ₂ O
16	- NH-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	-	170 iPr ₂ O
17	CH ₃ -(CH ₂) ₃ - ¹ CH-CO ₂ H -NH	S	70 CH
18	(CH ₃) ₂ -CH- ¹ CH-CO ₂ H -NH	S	152 iPr ₂ O
19	C ₆ H ₅ -CH ₂ - ¹ CH-CO ₂ H -NH	S	214 iPr ₂ O
20	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ - ¹ CH-CO ₂ H -NH	S	79 CH
21	HO-CH ₂ - ¹ CH-CO ₂ H -NH	S	242 iPr ₂ O
22	NH ₂ -(CH ₂) ₄ - ¹ CH-CO ₂ H -NH	S	150 iPr ₂ O (HCl)

23		S	125 CH (HCl)
24		S	100 iPr2O
25		S	212 iPr2O
26		S	207 iPr2O
27		S	90 iPrOH
28		S	220 EtOH, H2O
29		R,S	84 Pn, Et2O

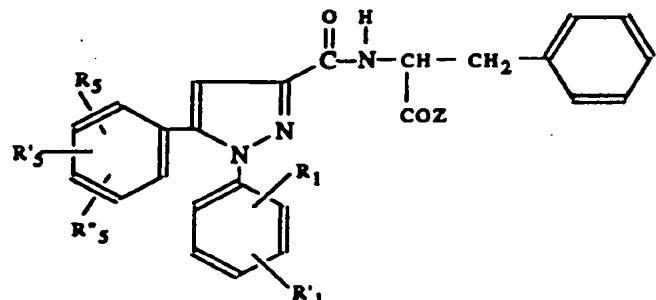
40

45

50

55

TABLEAU 2



N° Exemple	R ₁	R'1	R ₅	R'5	R"5	Z	F ; °C Solvant cristal.
30	H	H	4-CH ₃	H	H	ONa	140 EtOH
31	H	H	4-NO ₂	H	H	OCH ₃	69 Hx
32	H	H	4-C ₆ H ₅	H	H	OH	104 iPr ₂ O
33	H	H	2-Cl	4-Cl	H	OH	108 iPr ₂ O
34	H	H	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	OH	120 iPr ₂ O
35	H	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	OH	99 iPr ₂ O
36	4-F	H	2-F	H	H	OH	203 iPr ₂ O
37	4-F	H	4-Cl	H	H	OH	90 Pn
38	4-F	H	2-CH ₃	H	H	OH	208 iPr ₂ O
39	4-F	H	4-OCH ₃	H	H	OH	92 iPr ₂ O
40	4-Cl	H	4-Cl	H	H	OH	98 Pn

5	41	4-CH ₃	H	4-OCH ₃	H	H	OH	94 iPr ₂ O
10	42	4-OCH ₃	H	4-Cl	H	H	OH	84 Pn
15	43	4-OCF ₃	H	2-F	H	H	OH	86 iPr ₂ O
20	44	2-Cl	4-Cl	4-Cl	H	H	OH	110 Pn
25	45	2-Cl	5-Cl	4-CH ₃	H	H	OH	90 Pn
30	46	2-CH ₃	5-F	2-Cl	H	H	OH	100 Pn
35	47	3-Cl	4-Cl	H	H	H	OH	83 Hx
	48	3-Cl	4-Cl	4-CH ₃	H	H	OH	100 Pn
	49	4-t-Bu	H	H	H	H	OH	88 CH
	50	4-NO ₂	H	H	H	H	OCH ₃	69 Hx
	51	4-NH ₂	H	H	H	H	OCH ₃	97 Hx
	52	4-NH ₂	H	H	H	H	ONa	155 H ₂ O

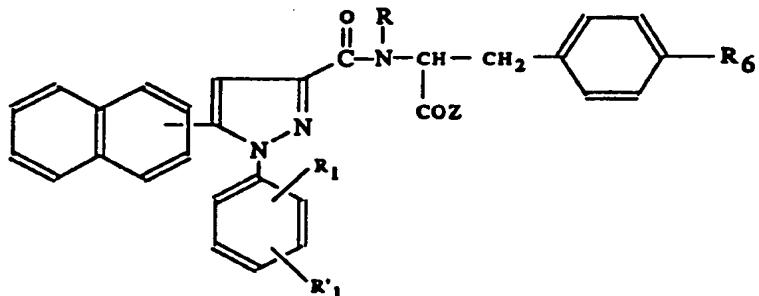
40 Les composés du tableau 2 sont tous de configuration (S).

45

50

55

TABLEAU 3



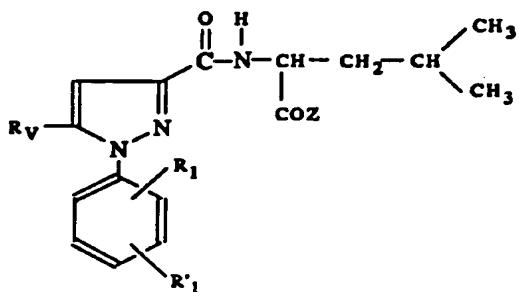
N° Exemple	R ₁	R _{1'}	R	Z	R ₆	Position du naphtyle	C*	F; °C Solvant cristal.
53	H	H	H	OH	H	1	S	221 iPr ₂ O
54	H	H	H	OH	H	2	R	224 iPr ₂ O
55	H	H	CH ₃	OH	H	2	S	84 Hx
56	H	H	H	OH	Cl	1	R,S	212 iPr ₂ O
57	H	H	H	OH	Cl	2	R,S	196 iPr ₂ O
58	H	H	H	OH	OH	2	S	96 Hx
59	H	H	H	OCH ₃	H	2	S	69 Pn
60	2-Cl	5-Cl	H	OH	H	1	S	115 Hx
61	2-Cl	5-Cl	H	OH	H	2	S	105 Hx
62	2-Cl	5-Cl	H	OH	Cl	1	R,S	139 Hx
63	2-Cl	5-Cl	H	OH	Cl	2	R,S	221 iPr ₂ O

5

64	3-Cl	4-Cl	H	OH	H	1	S	224 iPrO ₂
65	3-Cl	4-Cl	H	ONa	H	2	S	140 EtOH

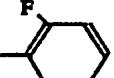
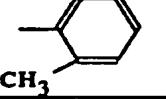
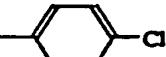
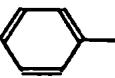
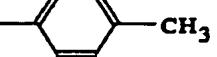
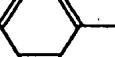
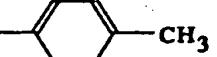
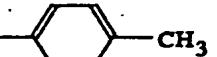
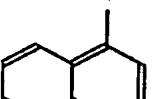
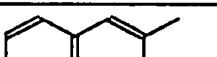
10

TABLEAU 4



Exemple n°	R ₁	R' ₁	Z	R _V	C*	F; °C Solvant cristal.
30 66	H	H	OH		S	86 Hx
35 67	H	H	OH		S	107 Hx
40 68	H	H	OH		S	96 CH
45 69	H	H	OH		S	165 Hx (HCl)

55

5	70	4-F	H	OH		S	174 iPr ₂ O
10	71	4-F	H	OH		S	92 Hx
15	72	4-F	H	OH		S	96 Hx
20	73	4-Cl	H	OH		S	89 Hx
25	74	4-t-Bu	H	OH		S	88 CH
30	75	2-Cl	5-Cl	OH		S	225 iPr ₂ O
35	76	3-Cl	4-Cl	OH		S	72 Hx
40	77	3-Cl	4-Cl	OH		R	98 Hx
	78	3-Cl	4-Cl	OH		S	94 Pn
	79	3-Cl	4-Cl	OH		S	135 Hx
	80	2-Cl	5-Cl	OH		S	225 Hx

45

50

55

TABLEAU 5

5

10

15

20

25

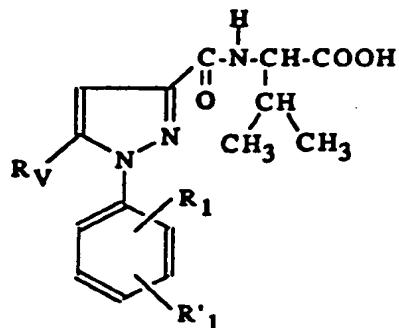
30

35

40

45

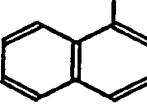
50



Exemple n°	R ₁	R' ₁	R _V	F ; °C Solvant cristallisation
81	H	H		161 iPr ₂ O
82	H	H		201 AcOEt
83	H	H		190 iPr ₂ O
84	4-F	H		99 Hx
85	4-Cl	H		100 Hx
86	4-t-Bu	H		88 Hx
87	3-Cl	4-Cl		83 Hx

55

5

88	3-Cl	4-Cl		90 Hx
----	------	------	---	----------

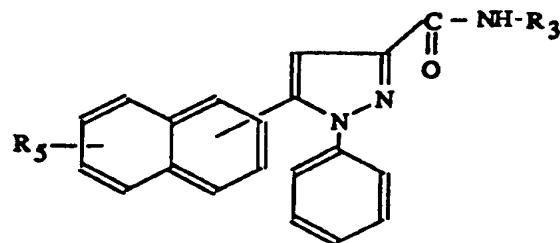
Les composés de 81 à 88 sont de configuration S.

10

TABLEAU 6

15

20



25

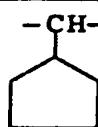
30

35

40

45

50

Exemple n°	R ₃	R ₅	Position du naphtyle	C*	F ; °C Solvant cristal.
89	HO-CH ₂ -CH-CO ₂ H	H	2	S	170 AcOEt
90	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -CH-CO ₂ H	H	1	S	88 Hx
91	CH ₃ -CH ₂ - ^{CH₃} CH-CH-CO ₂ H	H	1	S	206 iPr ₂ O
92	CH ₃ -(CH ₂) ₂ - ^{CH} -CO ₂ H	H	1	S	198 iPr ₂ O
93	CH ₃ -(CH ₂) ₃ - ^{CH} -CO ₂ H	H	1	R,S	92 CH
94	CH ₃ -(CH ₂) ₃ - ^{CH} -CO ₂ H	H	1	R	190 iPr ₂ O
95	-CH-CO ₂ H 	H	1	R,S	226 iPr ₂ O

55

5	96	$(CH_3)_3-C-CH-CO_2H$	H	1	S	230 iPr ₂ O
10	97	$CH_3-(CH_2)_2-CH-CO_2H$	6-OCH ₃	2	S	92 Hx
15	98	$CH_3-(CH_2)_3-CH-CO_2H$	6-OCH ₃	2	S	98 CH
20	99	$(CH_3)_2-CH-CH-CO_2H$	6-OCH ₃	2	S	95 Hx
25	100	$(CH_3)_2-CH-CH_2-CH-CO_2H$	6-OCH ₃	2	S	95 Hx
30	101	$(CH_3)_2-CH-CH_2-CH-CO_2H$	H	2	S	100 Hx
35	102	$C_6H_5-(CH_2)_2-CH-CO_2H$	H	2	S	120 CH
40	103	$C_6H_5-CH_2-CH-CO_2H$	6-OCH ₃	2	S	95 Hx
45	104		H	2	S	175 AcOEt
50	105		H	2	S	110 CH
55	106		H	2	S	200 AcOEt
60	107	$-CH-CH_2-S-CH_2-NH$ CO_2Na $COCH_3$	H	2	S	217 EtOH
65	108	$-CH-CH_2-CH_2-$ CO_2H	H	1	S	100 Hx

TABLEAU 7

5

10

15

20

25

30

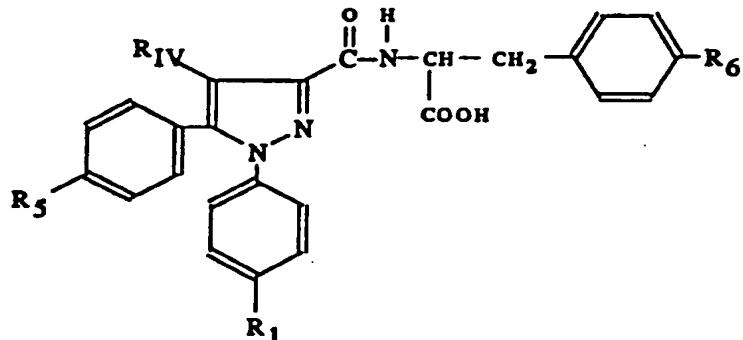
35

40

45

50

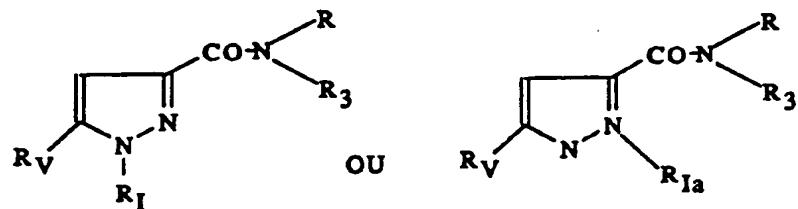
55



Exemple n°	R ₁	R ₆	R _{IV}	R ₅	C*	F ; °C solvant de cristallisation
109	H	Cl	Cl	Cl	R,S	120 Hx
110	F	H	Cl	Cl	S	110 Hx
111	F	Cl	Cl	Cl	R,S	100 Hx

TABLEAU 8

5



Exemple n°	R _I	R _{1a}	-N ₃ R	R _V	C*	F ; °C Solvant cristal.
112		-	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CO}_2\text{Na}$ -NH		S	158 iPr ₂ O
113	-		-NH $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}$ CO_2Na		S	130 iPr ₂ O
114	-		$(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$ -NH		S	80 Hx
115	-		H -N-CH-CO ₂ H 		R,S	120 CH
116	-		-N CO ₂ H		S	60 Hx
117		-	H -N-CH-(CH ₂) ₃ -CH ₃ CO ₂ H		S	69 Hx

55

5

118	-				S	150 Hx
119	-				S	214 CH
120		-			S	94 CH
121		-			R,S	109 Hx
122	-				R,S	173 Hx

35

40

45

50

55

TABLEAU 9

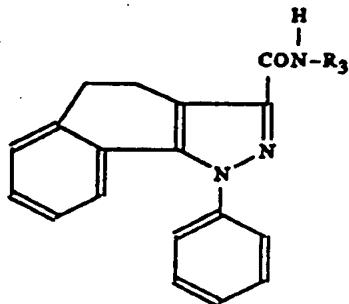
5

10

15

20

25



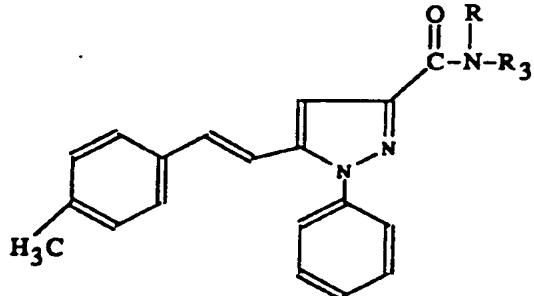
Exemple N°	-R ₃	C*	F ; °C Solvant cristallisation
123	(CH ₃) ₂ -CH-CH-CO ₂ H	S	200 iPr ₂ O
124	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH-CO ₂ H	S	110 iPr ₂ O

TABLEAU 10

30

35

40



45

50

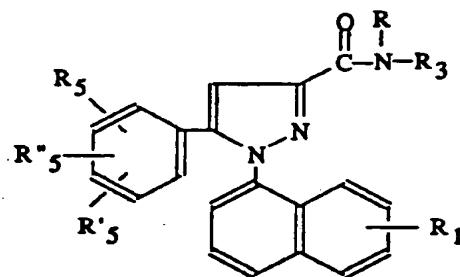
Exemple n°	-N-R ₃	F ; °C Solvant cristallisation
125	C ₆ H ₅ -CH-CO ₂ H NH-	115 Pn
126	(CH ₃) ₂ -CH-CH-CO ₂ H NH-	110 Hx

55

5	127	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\underset{\text{NH}-}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{H}$	90 Pn
10	128	$(\text{CH}_3)_2-\text{CH}-\underset{\text{NH}-}{\text{CH}_2}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$	100 Hx
15	129	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\underset{\text{NH}-}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{H}$	95 Pn
	130	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}-}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{H}$	100 Pn

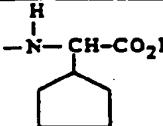
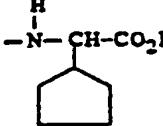
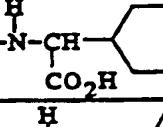
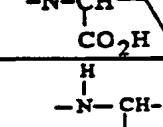
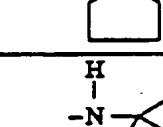
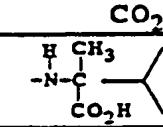
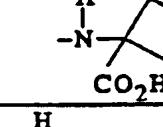
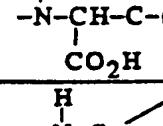
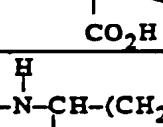
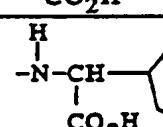
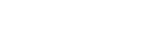
Les composés 125 à 130 sont de configuration S.

20 TABLEAU 11



Ex n°	R $-\text{N}-\text{R}_3$	R_1	R_5	R'_5	R''_5	C^*	$\text{F; } ^\circ\text{C}$ Solvant cristal.
35	131 $(\text{CH}_3)_2-\underset{\text{NH}-}{\text{CH}}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$	H	H	H	H	S	130 Hx
40	132 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\underset{\text{NH}-}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{H}$	H	H	H	H	S	100 Pn
45	133 $(\text{CH}_3)_2-\text{CH}-\underset{\text{NH}-}{\text{CH}_2}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$	H	H	H	H	S	220 Pn
50	134 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}-}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{H}$	H	H	H	H	S	110 Pn
	135 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\underset{\text{NH}-}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{H}$	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	113

5	136		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	250 Pn
10	137		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	136 Pn
15	138		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	125 iPr ₂ O
20	139		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	122 Hx
25	140		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	>260 Hx
30	141		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	112 iPr ₂ O
35	142		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	110 iPr ₂ O
40	143		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	116 iPr ₂ O
45	144		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	>260 Hx
50	145		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	>260 Hx
	146		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	>260 Hx
	147		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	>260 Hx

5	148		H	2-OCH ₃	5-OCH ₃	H	R,S	99 iPr ₂ O
10	149		H	2-OCH ₃	4-OCH ₃	H	R,S	110 iPr ₂ O
15	150		H	2-OCH ₃	5-OCH ₃	H	S	223 iPr ₂ O
20	151		H	2-OCH ₃	4-OCH ₃	H	S	109 iPr ₂ O
25	152		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R	247 iPr ₂ O
30	153		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	128 Hx
35	154		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	132 iPr ₂ O
40	155		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	114 Hx
45	156		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	149 iPr ₂ O
50	157		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	244 iPr ₂ O
	158		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	106 Hx
	159		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	>260 Hx

5	160		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R	>260 Hx
10	161		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	174 Hx
15	162		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	>260 EtOH
20	163		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	244 iPr ₂ O
25	164		H	2-OC ₂ H ₅	6-OC ₂ H ₅	H	S	222 Hx
30	165		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	190 Et ₂ O
35	166		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	170 CH ₂ Cl ₂
40	167		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	280 Et ₂ O
45	168		H	2-OC ₂ H ₅	6-OC ₂ H ₅	H	-	>260 iPr ₂ O
50	169		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	>260 H ₂ O

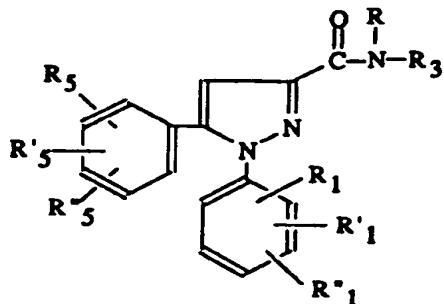
5	170		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	>260 CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O
10	171		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	-	>260 iPr ₂ O
15	172		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	120 Pn
20	173		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	81 Pn
25	174		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	>260 iPr ₂ O
30	175		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	217 Hx
35	176		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	>260 iPr ₂ O
40	177		H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	130 iPr ₂ O
45	178		H	2-OCH ₃	4-OCH ₃	6-OCH ₃	R,S	229 iPr ₂ O
50	179		H	2-OCH ₃	4-OCH ₃	6-OCH ₃	S	>260 iPr ₂ O
	180		4-Cl	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	125 Hx
	181		4-Cl	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	120 Hx

5	182		4-Cl	2-OCH3	6-OCH3	H	S	140 CH
10	183		H	2-CH3	6-CH3	H	-	280 Et2O
15	184		H	2-OCH3	6-OCH3	H	-	225 Hx
20	185		H	2-OCH3	6-OCH3	H	-	206 iPr2O
25	186		4-Cl	2-OCH3	6-OCH3	H	-	>260 iPr2O
30	187		H	2-OCH3	6-OCH3	H	-	180 MeOH -H2O
35	188		H	2-OCH3	6-OCH3	H	R,S	>260 Et2O
40	189		H	2-OCH3	6-OCH3	H	S	109 CH
45	190		H	2-OCH3	6-OCH3	H	R,S	130 CH

50

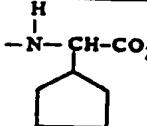
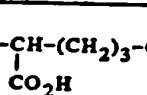
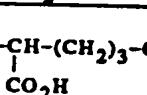
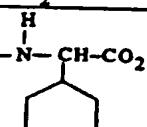
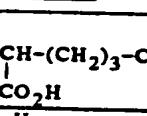
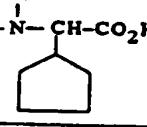
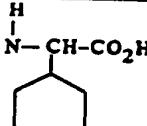
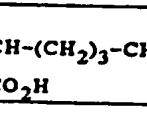
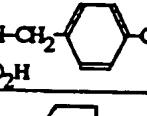
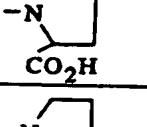
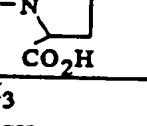
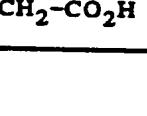
55

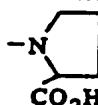
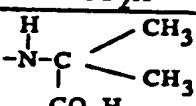
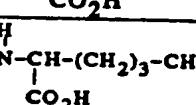
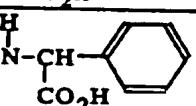
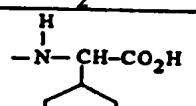
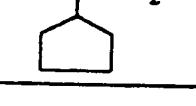
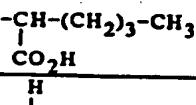
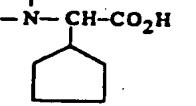
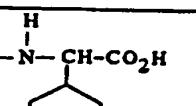
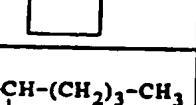
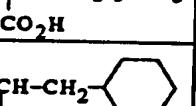
TABLEAU 12

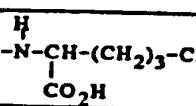
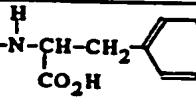
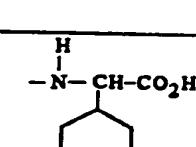
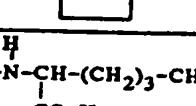
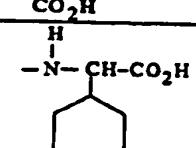
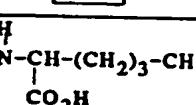
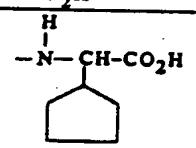
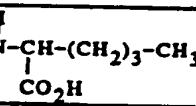
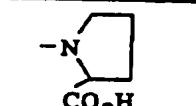
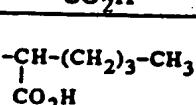
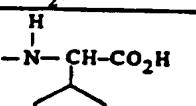
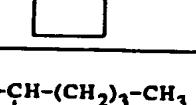


Ex. n°	R ₁	R'1	R"1	R -N-R ₃	R ₅	R'5	R"5	C*	F; °C Solvant cristal.
191	H	H	H	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -NH-CO ₂ H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	S	79 Hx
192	H	H	H	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -NH-CO ₂ H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	S	69 Hx
193	H	H	H	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -NH-CO ₂ H	2-OCH ₃	4-OCH ₃	6-OCH ₃	S	90 Hx
194	H	H	H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -NH-CO ₂ H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	94 Hx
195	3-Cl	4-Cl	H	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -NH-CO ₂ H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	94 Hx
196	3-Cl	4-Cl	H	CH ₂ -NH-CO ₂ H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	100 CH

5	197	2-Cl	6-Cl	H	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{NH}-)\text{CO}_2\text{H}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	223 Pn
10	198	2-Cl	5-Cl	H	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{NH}-)\text{CO}_2\text{H}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	90 Pn
15	199	3-Cl	4-Cl	H	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{NH}-)\text{CO}_2\text{H}$	H	H	H	S	85 CH
20	200	3-Cl	4-Cl	H	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{NH}-)\text{CO}_2\text{H}$	H	H	H	S	78 Hx
25	201	3-Cl	4-Cl	H		H	H	H	R,S	84 Hx
30	202	4-t-Bu	H	H	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{NH}-)\text{CO}_2\text{H}$	H	H	H	S	85 Hx
35	203	H	H	H	$(\text{CH}_3)_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{H}_2\text{N})=\text{O}-\text{NH}-$	H	H	H	S	66 Hx
40	204	3-Cl	4-Cl	H	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{NH}-)\text{NaOOC}$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	146 H ₂ O
45	205	3-Cl	4-Cl	H	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{NH}-)\text{CO}_2\text{H}$	2-OCH ₃	4-OCH ₃	6-OCH ₃	S	98 CH
50	206	2-Cl	5-Cl	H	$-\text{N}(\text{H})-\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	64 Pn

5	207	2-Cl	3-Cl	4-Cl		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	120 CH
10	208	2-Cl	3-Cl	4-Cl		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	219 Pn
15	209	2-Cl	4-Cl	6-Cl		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	220 Pn
20	210	2-Cl	4-Cl	6-Cl		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	210 CH
25	211	3-CF ₃	5-CF ₃	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	79 Pn
30	212	3-CF ₃	5-CF ₃	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	181 Hx
35	213	2-Cl	3-Cl	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	112 Hx
40	214	2-Cl	3-Cl	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	108 Pn
45	215	2-Cl	5-Cl	H		4-NO ₂	H	H	R,S	115 Hx
50	216	2-Cl	3-Cl	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	114 Hx
	217	3-CF ₃	5-CF ₃	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	94 Hx
	218	3-CF ₃	5-CF ₃	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	70 CH

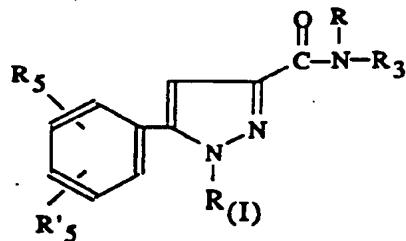
5	219	2-Cl	4-Cl	6-Cl		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	110 Hx
10	220	3-Cl	4-Cl	H		2-Cl	6-Cl	H	-	240 iPr ₂ O
15	221	3-Cl	4-Cl	H		2-Cl	6-Cl	H	S	98 Pn
20	222	3-Cl	4-Cl	H		2-Cl	6-Cl	H	S	120 CH
25	223	3-Cl	4-Cl	H		2-Cl	6-Cl	H	R,S	212 Pn
30	224	2-Cl	4-Cl	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	124 Hx
35	225	2-Cl	4-Cl	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	196 Hx
40	226	3-Cl	4-F	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	110 CH
45	227	3-Cl	4-Cl	H		2-F	6-F	H	R,S	86 iPr ₂ O
50	228	3-Cl	4-Cl	H		2-F	6-F	H	S	76 Hx
	229	2-Cl	5-Cl	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	86 iPr ₂ O
	230	2-Cl	6-Cl	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	268 iPr ₂ O

5	231	H	H	H		2-OCH ₃	4-OCH ₃	H	S	76 Hx
10	232	H	H	H		4-NO ₂	H	H	S	100 Hx
15	233	4-Cl	H	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	116 CH
20	234	4-Cl	H	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	169 Hx
25	235	2-Cl	H	H		2-OCH ₃	H	H	R,S	90 CH
30	236	2-Cl	H	H		2-OCH ₃	H	H	S	87 Hx
35	237	3-Cl	4-Cl	H		2-OCH ₃	H	H	R,S	100 Hx
40	238	3-Cl	4-Cl	H		2-OCH ₃	H	H	S	85 Pn
45	239	2-Cl	5-Cl	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	107 Hx
50	240	3-Cl	4-F	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	96 iPr ₂ O
55	241	3-Cl	H	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	103 CH
60	242	3-Cl	H	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	83 CH

5	243	3-Cl	4-Cl	H		2-CH ₃	H	H	R,S	86 Hx
10	244	3-Cl	4-Cl	H		2-CH ₃	H	H	S	85 Pn
15	245	3-Cl	5-Cl	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	R,S	109 Hx
20	246	3-Cl	5-Cl	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	97 Pn
	247	H	H	H		2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	S	92 Pn

25

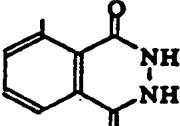
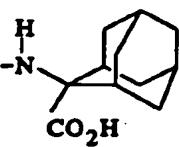
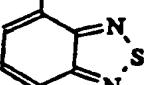
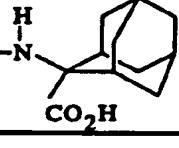
TABLEAU 13



Ex. n°	R ₅	R' ₅	R(I)	R-N-R ₃	C*	F; °C solvant cristallisation
40						
45	2-OCH ₃	6-OCH ₃			R,S	107 Pn
50	2-OCH ₃	6-OCH ₃			R,S	131 iPr ₂ O

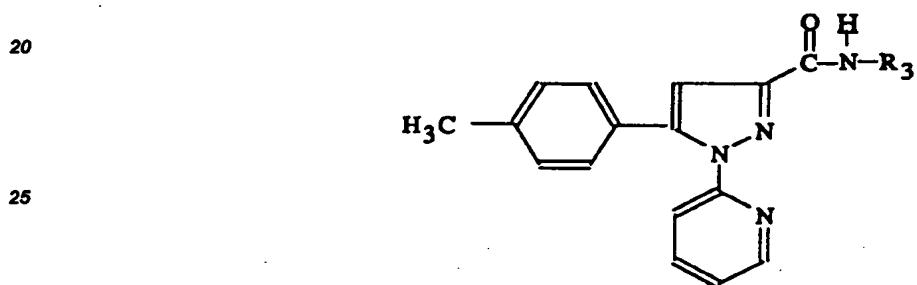
55

5	250	2-OCH ₃	6-OCH ₃			R,S	111 Pn
10	251	2-OCH ₃	6-OCH ₃			R,S	112 iPr ₂ O
15	252	2-OCH ₃	6-OCH ₃			S	117 iPr ₂ O
20	253	2-OCH ₃	6-OCH ₃			S	142 iPr ₂ O
25	254	2-OCH ₃	6-OCH ₃			-	200 iPr ₂ O
30	255	2-OCH ₃	6-OCH ₃			S	260 iPr ₂ O
35	256	2-OCH ₃	6-OCH ₃			R,S	118 Pn
40	257	2-OCH ₃	6-OCH ₃			S	128 Pn
45	258	2-OCH ₃	6-OCH ₃			S	110 Pn
50	259	2-OCH ₃	6-OCH ₃			S	> 260 iPr ₂ O
	260	2-OCH ₃	6-OCH ₃			-	> 260 iPr ₂ O

5	261	2-OCH ₃	6-OCH ₃			-	> 260 iPr ₂ O
10	262	2-OCH ₃	6-OCH ₃			-	> 260 iPr ₂ O

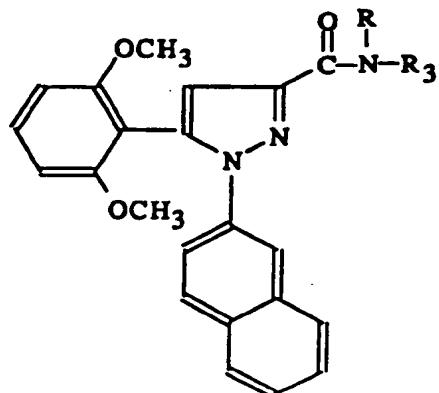
15

TABLEAU 14



Exemple n°	R ₃	C*	F ; °C Solvant cristallisation
263	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH-CO ₂ H	S	105 Pn
264	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH-CO ₂ CH ₃	S	80 Pn

TABLEAU 15



5

10

15

20

25

30

35

40

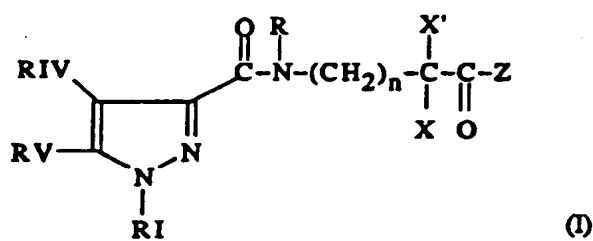
Exemple n°	$-\text{N}(\text{R})\text{R}_3$	C*	F ; °C solvant cristallisation
265	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	S	110 iPr ₂ O
266	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$	R,S	120 iPr ₂ O
267	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	S	125 CH

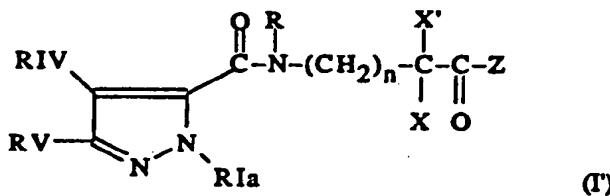
45 Revendications

1. Amido-3 pyrazole de formule (I) ou (I') :

50

55





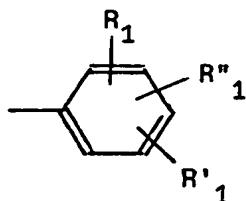
10

dans laquelle

- R_i représente :

15

. un groupe



20

où R, R', et R'', représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un hydroxyle, un groupe alkyle droit ou ramifié en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe trifluorométhyle, un groupe trifluorométhoxy, un groupe nitro, un groupe carboxy, un groupe amino ;

. un groupe carboxyalkyle ou alcooxycarbonylalkyle dans lequel les alkyles sont en C₁-C₄ ;

. un groupe cycloalkyle dans lequel les alkyles sont en C₃-C₆ ;

. un groupe tétrahydronaphthyle ;

. un groupe pyridyle ;

. un naphtyle substitué par R₁, R'₁ et R''₁, tels que définis précédemment ;

. un groupe benzyle substitué par R₁, R'₁ et R''₁, tels que définis précédemment ;

. un groupe cinnamyle éventuellement substitué sur le noyau aromatique par un halogène, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄ ;

35

. un groupe quinolyle ou isoquinolyle, éventuellement substitué par R₁, R'₁ et R''₁ tels que définis ci-dessus ;

. un groupe benzothiazolyle-2 ;

. un groupe quinoxalinylidone ;

. un groupe phtalazinyl-1 ;

. un groupe benzothiadiazolyle ;

. un groupe méthylène substitué par un groupement hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons, tel que notamment un pyridyle et un thiényle ;

- R_{ia} représente un groupe benzyle substitué par R₁, R'₁ et R''₁, tels que définis ci-dessus ;

- R représente l'hydrogène, un alkyle en C₁-C₄ droit ou ramifié ;

45

- n représente 0, 1, 2 ou 3 ;

- soit X représente l'hydrogène et X' représente l'hydrogène ; un alkyle droit ou ramifié en C₁-C₈ ; un aryle ; un aminoalkyle en C₁-C₄ ; un hydroxyalkyle en C₁-C₄ ; un carboxyalkyle dans lequel le groupe alkyle est en C₁-C₄ ; un acétamidoalkylcystéine dont le groupe alkyle est en C₁-C₄ ; un guanidinoalkyle dont le groupe alkyle est en C₁-C₄ ; un nitroguanidinoalkyle dont le groupe alkyle est en C₁-C₄ ; un cycloalkyle en C₃-C₇ ; un arylalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₄ et dans lequel l'aryl est éventuellement substitué par un halogène, un hydroxyle ou par un alkyle en C₁-C₃ ; un hétéroarylalkyle dans lequel l'hétéroaryl représente un imidazolyle, un indolyle non substitué ou substitué par un alkyle en C₁-C₄, par un hydroxy ou par un alcoxy en C₁-C₄ et dans lequel l'alkyle est en C₁-C₄ ;

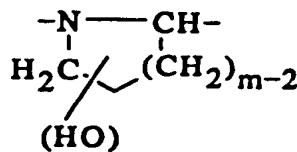
- soit lorsque n est égal à zéro, X représente l'hydrogène X' et

55



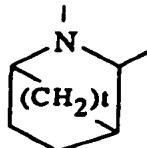
considérés ensemble forment un cycle, non substitué ou substitué par un hydroxyle, de formule :

5

avec $m = 2, 3$ ou 4

ou un cycle de formule :

10

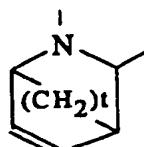


15

avec $t = 1$ ou 2

ou un cycle de formule :

20

avec $t = 1$ ou 2

25

ou un cycle indolinyle ; perhydroindole ; tétrahydro-4,5,6,7 thiéno [2,3,-c] pyridyl-6 ;

- soit X et X' représentent chacun indépendamment un alkyle en C_1-C_4 un cycloalkyle en C_3-C_8 ; un phényle ;

30

- ou X et X' sont liés et forment ensemble un groupe cycloalkyle de 2 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par un alkyle en C_1-C_3 ;

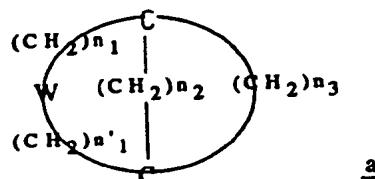
35

- ou X, X' et l'atome de carbone auquel ils sont liés forment un groupe adamantyle ; un groupe adamantyle substitué par un ou deux groupes méthyle ou par un hydroxyle ; un alcoxy en C_1-C_3 , un atome d'halogène ;

40

un groupe aza-1 adamantyle ; un groupe quinuclidinyle ; un groupe pipéridinyl-4, éventuellement N substitué par un groupe benzyle ; un groupe tétraméthyl-2,2, 6,6 pipéridinyle ; un groupe tétrahydro-naphthyle ; un groupe tétrahydropyrrannyle-4 ou tétrahydrothiopyrrannyle-4 ; un groupe dihydro 2,3 (4 H) benzopyrannyl-4 ; un groupe dihydro-2,3 (4H) benzothiopyrannyl-4 ; un groupe de formule a

45

a

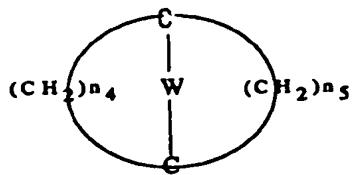
50



55

et à $-\text{C}(\text{O})\text{Z}$ tels que définis ci-dessus, par un atome de carbone de l'un ou l'autre des cycles, ou un groupe de formule b

5

b

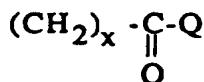
10 dans lequel $n_4=2, 3, 4, n_5=2, 3$ et W représente un atome de carbone ou d'oxygène, ce groupe étant lié à

15

et à $-C(O)-Z$ tels que définis ci-dessus, par un atome de carbone de l'un ou l'autre des cycles, les cycles des groupes a et b ci-dessus pouvant éventuellement être substitués sur l'un et/ou l'autre des cycles par un ou deux groupes alkyles en C_1-C_4 et l'aminoacide ne pouvant pas être en position alpha de W lorsque W représente l'oxygène ; un groupe bicyclo [2,2,1] heptène-5-yl-2 ; un groupe oxa-8 bicyclo [3,2,1]-octen-6-yl-3 ; un groupe thia-8 bicyclo [3,2,1] octanyl-3 ;
 20 – ou X représente l'hydrogène et X' est un groupe adamantyle ; un groupe adamantyle substitué par un ou deux méthyles, par un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_3 , un atome d'halogène ; un groupe aza-1 adamantyle ; un groupe de formule a ou b tel que défini ci-dessus, la liaison entre ces cycles et le carbone porteur de $-COZ$ et de $-N-R$ ne pouvant pas être en position alpha de W lorsque celui-ci représente l'oxygène ;
 25 – Z représente un groupe hydroxyle, un groupe alcoxy en C_1-C_6 ; un atome d'oxygène substitué par un groupe protecteur des acides carboxyliques comme un tertio-butyle, un benzyle, un benzyle substitué par un atome d'halogène, un alkyle en C_1-C_6 , un trifluorométhyle, un trifluorométhoxy ou un groupe carboxy ; un groupe amino ; un atome d'azote substitué par un carboxyalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_6 , droit ou ramifié, avec la limitation que si Z représente un atome d'azote substitué tel que défini ci-dessus et si $n=0$, alors, quand $X=H$, X' ne peut pas être un groupe :

30

35



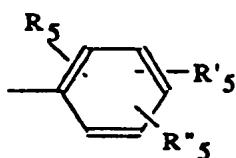
dans lequel $x=1$ ou 2 et Q est un hydroxyle, un amino libre ou substitué par un diakyle en C_1-C_6 , un alcoxy en C_1-C_6 ;

40

– R_{IV} représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un alkyle en C_1-C_6 ;
 – R_V représente :

45

un groupe



50

où R_5 , R'_5 et R''_5 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un alkyle droit ou ramifié en C_1-C_4 , un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_4 , un nitro, un trifluorométhyle, un trifluorométhoxy, un cyano, un amino, un carboxy, un carboxyalkyle en C_1-C_4 , un phényle;

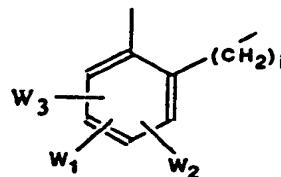
– un groupe naphtyle non substitué ou substitué par un alkyle en C_1-C_4 ;
 – un groupe pyridyle ;

55

– un groupe styryle non substitué ou substitué par un alkyle en C_1-C_4 ;
 – ou bien R_{IV} et R_V considérés ensemble représentent :

5

un groupe



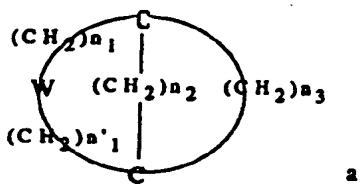
10 dans lequel le groupe phényle substitue le pyrazole en position 5 et le groupe -(CH₂)_i dans lequel i = 1 à 3 substitue le pyrazole en position 4, W₁, W₂ et W₃ substituent le cycle benzénique et représentent indépendamment l'hydrogène, un halogène ou un groupe hydroxyle ; ou un de ses sels éventuels avec des acides organiques ou minéraux ou avec des bases minérales ou organiques.

15 2. Amido-3 pyrazoles de formula (I) dans laquelle R, X, Y', n, Z, R_{IV}, et R_V sont tels que définis dans la revendication 1, caractérisés en ce que R_i représente un groupe phényle ou naphtyle, substitué par R₁, R'₁ et R''₁, tels que définis dans la revendication 1, ou un de ses sels éventuels avec des acides organiques ou minéraux ou avec des bases organiques ou minérales.

20 3. Amido-3 pyrazoles de formule (I) ou (I') dans lesquelles R, X, X', n, Z, R_i ou R_{IV} et R_V sont tels que définis dans la revendication 1, caractérisés en ce que R_V représente un phényle ou un naphtyle substitué par R₅, R'₅ et R''₅ tels que définis dans la revendication 1, R₅, R'₅, et R''₅ étant de préférence l'hydrogène ou un alcoxy en C₁-C₄; ou un de ses sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques ou avec des bases organiques ou minérales.

25 4. Amido-3 pyrazoles de formule (I) ou (I') dans lesquelles R, n, R_{IV} et R_V sont tels que définis dans la revendication 1, caractérisés en ce que X, X' et l'atome de carbone auquel un groupe de formule :

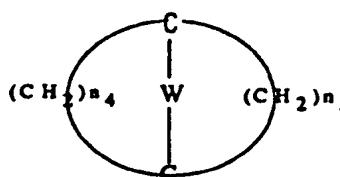
30

a

35

dans lequel n₁, n'₁, n₂, n₃ et W sont tels que définis dans la revendication 1 ou un groupe de formule :

40

b

45

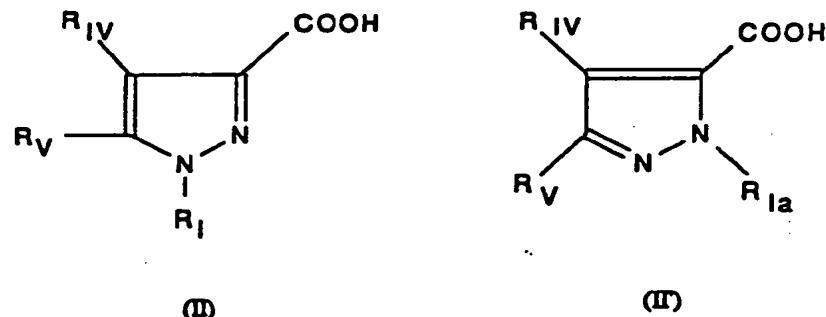
dans laquelle n₄, n₅ et W sont tels que définis dans la revendication 1, lesdits groupes a et b pouvant être rattachés, via le même atome de carbone à

50

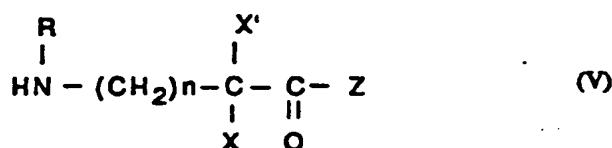


et à C(O)-Z tels que définis ci-dessus par l'un ou l'autre des deux cycles, les cycles des groupes a et b ci-dessus pouvant éventuellement être substitués sur l'un et/ou l'autre des cycles par un ou deux groupes alkyles en C₁-C₄ et l'acide organique ou minéral ne pouvant pas être en position alpha de W lorsque W représente l'oxygène, ou un de ses sels avec des acides organiques ou minéraux ou avec des bases organiques ou minérales.

5. Procédé pour la préparation des composés de formule (I) et (I') caractérisé en ce que l'on traite un dérivé fonctionnel d'un acide pyrazolecarboxylique de formule (II) ou (II') :



dans laquelle R_1 , R_{IV} , R_V et R_{Ia} sont tels que définis ci-dessus, avec un aminoacide, éventuellement protégé par les groupements protecteurs habituels en synthèse peptidique, de formule :



dans laquelle R, n, X, X' et Z sont tels que définis ci-dessus et on transforme éventuellement le composé obtenu en un de ses sels.

6. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou un de ses sels éventuels pharmaceutiquement acceptables.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 sous forme d'unité de dosage.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,25 à 250 mg de principe actif en mélange avec au moins un excipient pharmaceutique.



Office européen
des brevets

**RAPPORT PARTIEL
DE RECHERCHE EUROPEENNE**
qui selon la règle 45 de la Convention sur le brevet
européen est considéré, aux fins de la procédure ultérieure
comme le rapport de la recherche européenne

Numéro de la demande

EP 91 40 2269

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	DE-A-3 332 633 (LUITPOLD-WERK CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK) ---		C 07 D 231/14 C 07 D 231/54
A	EP-A-0 322 126 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.) ---		C 07 D 401/04 C 07 D 403/06 C 07 D 403/12
A	FR-A-2 597 866 (MITSUI TOATSU CHEMICALS, INC.) ---		C 07 D 401/12 C 07 D 409/12
A	EP-A-0 289 879 (MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LTD) ---		A 61 K 31/415 C 07 D 453/02 C 07 D 403/04 C 07 D 417/04
A	FR-A-2 337 997 (COMMONWEALTH SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH ORGANIZATION) ---		
A	EP-A-0 277 794 (BOC, INC.) ---		
A	EP-A-0 068 806 (WARNER-LAMBERT CO.) ---		
D, A	GB-A-3 130 205 (ELI LILLY AND CO.) ---	-/-	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C 07 D A 61 K
RECHERCHE INCOMPLETE			
<p>La division de la recherche estime que la présente demande de brevet européen n'est pas conforme aux dispositions de la Convention sur le brevet européen au point qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée au regard d'une partie des revendications.</p> <p>Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes:</p> <p>Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes:</p> <p>Revendications n'ayant pas fait l'objet de recherches:</p> <p>Raison pour la limitation de la recherche:</p> <p>La rédaction des revendications n'est pas claire ni concise (Art. 83-84 OEB) et représente une telle masse énorme de produits, qu'une recherche complète n'est pas possible pour des raisons d'économie (voir Directives relatives à l'examen pratique à l'OEB, Partie B, Chapitre III, 2). De cette façon la recherche a été fondé (règle 45) aux composés, qui sont bien caractérisés par ses éléments physiques ou chimiques, c.a.d. les composés des exemples.</p>			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	28-11-1991	DE BUYSER I.A.F.	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande I : cité pour d'autres raisons P : membre de la même famille, document correspondant</p>	
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrête-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>			



Office européen
des brevets

**RAPPORT PARTIEL
DE RECHERCHE EUROPEENNE**

Numéro de la demande

EP 91 40 2269

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. §)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
P, A	WO-A-9 014 347 (NIPPON SHINYAKU CO. LTD) -----		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. SCI.)